

**L'envahissement
de la moelle osseuse
au cours des
sympathomes embryonnaires
de l'enfant
(A propos de 30 observations)**



THÈSE

présentée

*à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie
de LYON*

*et soutenue publiquement le 14 Février 1964
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par*

Jean MARQUET

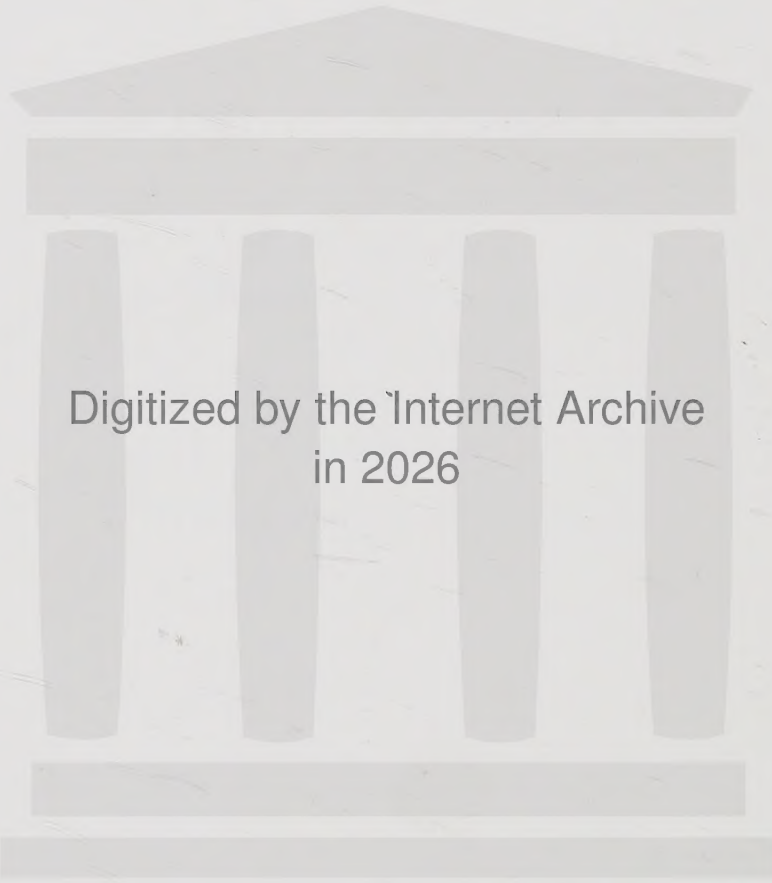
Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

né le 5 Juillet 1932

à DÉCINES-CHARPIEU (Isère)

L'ENVAHISSEMENT
DE LA MÔELLE OSSEUSE
AU COURS DES
SYMPATHOMES EMBRYONNAIRES
DE L'ENFANT

(A PROPOS DE 30 OBSERVATIONS)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**L'envahissement
de la moëlle osseuse
au cours des
sympathomes embryonnaires
de l'enfant**
(A propos de 30 observations)



THÈSE

présentée

*à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie
de LYON*

*et soutenue publiquement le 14 Février 1964
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par*

Jean MARQUET

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

né le 5 Juillet 1932

à DÉCINES-CHARPIEU (Isère)

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyens honoraires :

M. J. LÉPINE : Membre de l'Institut.
M. H. HERMANN : Correspondant de l'Institut.

Doyen :

M. J.-F. CIER

Assesseurs : MM. M. LEVRAT
L. REVOL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LÉPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATÉ, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET.

PROFESSEURS



MM. CIBERT	Clinique urologique.
PONTHUS	
(détaché à Beyrouth)	Physique biologique.
DÉCHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et d'hygiène mentale.
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie.
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B.
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B.
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires.
CROIZAT	Clinique médicale C.
ENSELME	Chimie biologique et médicale.
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A.
REVOL	Pharmacie galénique.
POLLOSSON	Clinique gynécologique.
PIGEAUD	Clinique obstétricale.
BOURRET	Médecine du travail.
LEVRAT	Clinique médicale A.
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale.
NETIEN	Botanique et cryptogamie.
BERTRAND	Clinique chirurgicale C.
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique.
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie.
ROCHE	Médecine légale et déontologie.
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique.
MOUNIER-KUHN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-pho- nologie.
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique.
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et aller- gologie.
BRUN	Clinique de pneumo-ptisiologie.
CREYSSEL	Clinique traumatologique des membres.
DARGENT	Clinique carcinologique.
GUICHARD	Anatomie pathologique.
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale.
LATARJET	Anatomie.
PEYCELON	Pathologie chirurgicale.
GIRARD Marcel	Thérapeutique.
VACHON	Pathologie médicale.
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires.
PAPILLON	Radiologie.

MM. JEUNE GONIN	Clinique des maladies infectieuses. Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale.
MONNET	Bactériologie.
BANSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales.
CHATONNET	Physiologie B.
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique.
FREIDEL	Clinique stomatologique.
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles.
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique.
DUMONT Louis	Histologie et embryologie.
PERROT	Chimie.
CIER J.-F.	Physiologie A.
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.
MICHAUD Pierre	Clinique de chirurgie cardiaque.
X.....	Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge.
X.....	Biologie médicale et pharmacodynamie.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine.
BERTOYE	Bactériologie.
MANSUY	Neuro-chirurgie.
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique.
SARROUY	Clinique de pédiatrie.
LACROIX	Hygiène et climatologie.
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique.
LECUIRE	Neuro-chirurgie.
REVOL	Médecine générale.
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie.
CIER André	Pharmacie chimique et pharmacologie.
FÉROLDI	Anatomie pathologique.
MORET	Physique biologique.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS TITULAIRES

MM. CREYSSEL Roger	Chimie biologique.
THIVOLET	Hygiène.
GARIN	Parasitologie.
PINET	Electro-radiologie.
ODDOUX	Botanique et cryptogamie.
DE SOLLIERS	Chimie analytique.
TOLOT	Médecine du Travail.
DESPIERRE	Médecine générale.
GUYOTAT	Neuro-Psychiatrie.
DESCOTES	Chirurgie générale.
JOUVET	Pathologie expérimentale.
PEYRIN	Physique biologique.
TOMMASI	Anatomie pathologique.
BUFFARD	Electro-radiologie.
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique.
DE MOURGUES F.	Stomatologie.
NAUSSAC	Maladies infectieuses.
REBOUILLAT	Chirurgie générale.
ROMAGNY	Pédiatrie.
DELAHAYE J.-P.	Médecine générale.
DELEUZE R.	Anesthésiologie.
GIRAUD M.	Electroradiologie diagnostic et thérapeutique.
MICHEL	Anesthésiologie.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS STAGIAIRES

MM. DUROUX	Anatomie.
BRETTE	Thérapeutique.
BOUCHET	Anatomie.
FAVRE-GILLY	Hématologie.
GIROD	Histologie et embryologie.
GRAS	Chimie biologique.
MALLEIN	Chimie analytique.
RIFFAT	Hygiène.
FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie.
FLANDROIS	Physiologie.
VIALIER-RAYNARD	Bactériologie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. BURTHIAULT	Obstétrique.
FRANÇOIS	Pédiatrie et puériculture.
GIGNOUX	Oto-rhino-laryngologie.
GUILLEMIN	Chirurgie générale.
JAUBERT DE BEAUJEU	Chirurgie générale.
MARION Pierre	Chirurgie générale.
PLAUCHU	Médecine générale.
PONT	Médecine générale.
SAUTOT	Chirurgie générale.
TRAEGER	Médecine générale.
VIGNON	Médecine générale.
BONAMOUR	Ophtalmologie.
COLIN	Médecine légale.
COLOMB	Dermatologie.
DE MOURGUES Georges	Chirurgie générale.
DEVIC	Médecine générale.
DUMONT Martial	Obstétrique.
DURAND	Urologie.
FRANCILLON	Chirurgie générale.
SAUBIER	Chirurgie générale.
SCHOTT	Neuro-psychiatrie.
ALLÈGRE	Neuro-chirurgie.
CHASSARD	Electro-radiologie.
FAYSSE	Orthopédie.
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie.
GARDE	Médecine générale.
HUGONNIER	Ophtalmologie.
KALB	Pneumo-phthisiologie.
LARBRE	Médecine générale.
MARET	Chirurgie générale.
MORNEX	Médecine générale.
NORMAND	Médecine générale.
PERRIN André	Médecine générale.
BÉTHENOD	Pédiatrie et puériculture.
DUMAS	Stomatologie.
FRIÈS	Médecine générale.
GARMIER	Obstétrique.
LAMBERT	Médecine générale.
MICHOULIER	Chirurgie générale.
NOEL	Médecine générale.
ROBERT	Médecine générale.
SCHNEPP	Orthopédie.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

MM. JEUNE
BERTOYE
FRANÇOIS
LARBRE.

A MA GRAND-MÈRE

A MON PÈRE

Son exemple et ses encouragements m'ont
toujours été infiniment précieux.

A MA MÈRE

Sa tendresse ne m'a jamais fait défaut.

A MES SŒURS, A MON BEAU-FRÈRE ET A MON NEVEU

A MA TANTE

A MON ONCLE ET A MA TANTE

A MES BEAUX-PARENTS

A MON BEAU-FRÈRE ET A MA BELLE-SŒUR

Que j'unis dans une même affection.

A MA FEMME ET A MON FILS

Je leur dédie ce travail.

A LA MÉMOIRE DE NOTRE MAÎTRE

Monsieur le Professeur M. BERNHEIM

Nous avons eu la chance d'être son externe et nous gardons un souvenir impérissable de la vaste expérience clinique de ce Maître dont la grande bonté n'avait d'égale que le grand savoir.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur M. JEUNE

Il nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse. Il a bien voulu nous confier ses observations et nous a toujours reçu avec une grande affabilité.

Qu'il veuille trouver ici le témoignage de notre très vive gratitude et de notre profond respect.

A NOS MAITRES ET JUGES

Monsieur le Professeur A. BERTOYE

Au cours d'un semestre passé dans son Service, nous avons été conquis par sa grande courtoisie, son souci du bien-être des malades et par l'atmosphère détendue qu'il sait faire régner autour de lui. Il nous a toujours manifesté une grande bienveillance.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde gratitude et de notre respectueux attachement.

Monsieur le Professeur Agrégé R. FRANÇOIS

Nous avons été séduit par son dynamisme et son enthousiasme pour tout ce qui touche à la pathologie infantile. Sa mémoire est infailible, l'intérêt de ses visites ne se dément jamais.

Qu'il soit assuré de notre vive reconnaissance et de notre respectueuse admiration.

Monsieur le Professeur Agrégé F. LARBRE

Il nous a confié le sujet de cette thèse. Nous avons eu le privilège de bénéficier de son enseignement si riche, de l'étendue de ses connaissances et de sa rigueur de raisonnement.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre vive gratitude et de notre respectueux dévouement.

A Monsieur le Docteur D. GERMAIN

Il nous a dirigé et guidé au cours de l'élaboration de ce travail. Nous avons usé et abusé de ses grandes connaissances hématologiques. Il nous a toujours accueilli avec une humeur égale, nous consacrant de longues heures.

Qu'il soit assuré de notre très sincère reconnaissance et de notre admiration.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat (suppléant) :

Monsieur le Docteur ROUSSET,

Monsieur le Docteur BOUDÈNES,

Monsieur le Professeur CIBERT.

Externat :

Monsieur le Professeur A. BERTOYE,

Monsieur le Professeur Agrégé PONT,

Monsieur le Professeur BERNHEIM (in memoriam),

Monsieur le Professeur MOUNIER-KUHN,

Monsieur le Professeur Agrégé VIGNON,

Monsieur le Professeur Agrégé LARBRE.

A NOS CHEFS DE CLINIQUE

A TOUS MES AMIS

INTRODUCTION

Tumeurs malignes constituées de cellules primordiales du système nerveux sympathique les sympathomes embryonnaires sont de connaissance relativement récente.

Ils furent d'abord considérés, jusqu'en 1910, comme des sarcomes de la surrénale ou du foie sous le terme de sarcomes à petites cellules rondes (PARKER 1881, DALTON 1885) en particulier par PEPPER et HUTCHINSON (1900 à 1910) qui ont pourtant décrit l'essentiel des aspects cliniques.

Cependant, dès 1865 VIRCHOW avait entrevu l'origine nerveuse de ces tumeurs en se fondant sur l'aspect des cellules qui les constituaient mais les classait parmi les gliomes.

Il faut attendre en fait la description par COHN (1903) du système paraganglionnaire pour que les hypothèses de MARCHAND (1891) attribuant à ces tumeurs une origine nerveuse sympathique, prennent corps. MASSON (1909), AZELAIS et PERRON (1912) précisent les caractères histologiques. De son côté WRIGHT, en 1910, en se fondant sur douze cas affirme leur nature sympathique et propose le terme de neurocytome ou neuroblastome, terme toujours en vigueur dans les pays anglo-saxons.

En 1914, HERXEIMER apporte une preuve supplémentaire de l'origine sympathique, en montrant la présence de fibrilles et l'absence d'éléments schwanniens.

La période contemporaine est marquée par la multiplication des publications parmi lesquelles nous citerons la thèse de VILLEY (1941), le rapport de CAUSSADE, FLORENTIN et NEIMANN au XI^e Congrès des Pédiatres de langue française, les thèses de DELMOTTE (1953), de VESIN (1953), de BOCQUET (1956).

De nombreux travaux tendent à insister actuellement sur certaines particularités des sympathomes embryonnaires : aspects radiologiques (CLINE, LEFEBVRE, BOLZE), thérapeutique (WYATT, WITTEMBOURG, BODIAN), étude de la moelle osseuse (KATO

et WACHTER, PINEY et MALLARME, CHAPTAL) et plus récemment physiopathogénie (MASON, GREENBERG, VOORHESS, GOODALL, SMITH, GARDNER, KOGUT et KAPLAN, WILLIAMS et GREER).

La connaissance de ces apports récents doit permettre un diagnostic précoce et la mise en œuvre rapide de la thérapeutique. Au cours de ces dernières années, de nombreux auteurs ont rapporté des cas de guérison ou de survie prolongée, atténuant ainsi la facheuse réputation de ces tumeurs et donnant à leur étude un regain d'intérêt.

Parmi les données biologiques permettant d'asseoir le diagnostic de ces tumeurs la place du myélogramme est diversement appréciée par les auteurs, qui insistent surtout sur les difficultés d'interprétation et sur la confusion possible avec une hémopathie maligne.

Nous avons pu réunir 30 observations de sympathomes embryonnaires de l'enfant ayant comporté l'étude de un ou de plusieurs myélogrammes et nous avons été frappé par la fréquence d'altérations médullaires évocatrices qui confèrent au myélogramme un intérêt tout particulier dans le diagnostic de l'affection.

Ces observations proviennent de la Clinique Médicale Infantile — Pr. BERNHEIM - Dr LARBRE — et des Services hospitaliers de Messieurs les Professeurs JEUNE, MONNET et A. BERTOYE.

Nous tenons à témoigner ici notre vive gratitude et nos sincères remerciements à nos Maîtres qui nous ont ainsi permis de réaliser ce travail.

Après l'exposé de nos 30 observations et un bref rappel clinique et biologique nous analysons les modifications médullaires des sympathomes embryonnaires de l'enfant d'après les données de la littérature et nos constatations personnelles.

Dans un dernier chapitre nous évoquons les éléments du pronostic de cette affection, en particulier la signification péjorative de l'envahissement de la moelle osseuse.

CHAPITRE PREMIER

OBSERVATIONS

Observation n° 1 (Service du Professeur MONNET - n° 1826).

J....., Noëlle, 3 ans. Adressée en février 1954.

- Pas d'antécédents héréditaires ni collatéraux ;
- Naissance et développement normaux ;
- Pas d'antécédent pathologique notable.

A l'âge de 23 mois apparaurent des troubles de la marche. Différents examens pratiqués : ponction lombaire, radiographie du crâne, électroencéphalogramme, donnèrent des résultats normaux. Le diagnostic fut porté d'ataxie cérébelleuse.

L'état resta sans changement jusqu'en décembre 1953. A cette époque seraient apparus des œdèmes, des poussées urticariennes et des douleurs abdominales, puis une importante baisse de l'état général avec amaigrissement important.

En février 1954 l'enfant est hospitalisée. Elle est dans un état lamentable, cachectique extrême avec une amyotrophie généralisée non systématisée. La marche est impossible. L'enfant est subfébrile, les œdèmes ont disparu.

L'examen somatique montre une abolition des rotuliens expliquée par l'amyotrophie alors que les achilléens sont obtenus et une pâleur extrême.

Par ailleurs il semble bien exister une masse profonde de l'hypochondre gauche mal délimitée, difficile à percevoir sans qu'on puisse dire si elle donne le contact lombaire, et qui en tout cas n'est pas une rate.

Devant l'existence d'une ostéopétrose sur les radiographies des os de l'avant-bras, devant l'anémie, devant le fait que plusieurs ponctions sternales restent infructueuses tant l'os est dur ne permettant pas le passage du trocart, le diagnostic de maladie d'ALBERS-SCHOMBERG est évoqué mais n'est pas retenu en l'absence de fracture. Et l'on émet celui d'une ostéopétrose paracancéreuse.

Une radiographie lombaire sans préparation faite alors révèle l'existence de nombreuses calcifications occupant la région lombaire haute paravertébrale gauche débordant largement la ligne médiane. Il existe aussi une ostéoporose géodique débutante des os iliaques.

Les radiographies pulmonaires et crâniennes sont normales de même que les radios des membres inférieurs.

L'urographie intraveineuse (U. I. V.) montre un refoulement, en haut et en dehors, du rein gauche, par la masse calcifiée.

Examens de laboratoire :

Hémogramme : globules rouges 2 960 000 — globules blancs : 11 200 (formule normale). Hb : 50 %.

Fond d'œil normal.

Urée sanguine : 0, 20 g.

Le diagnostic de sympathoblastome était donc probable.

MYÉLOGRAMME (Docteur MOREL). Ponctions d'apophyse épineuse et des ailes iliaques :

« La formule médullaire est anormale avec réaction réticulo-plasmocytaire à type paranéoplasique mais il n'a pas été constaté de sympathoblaste. »

L'évolution va se charger de confirmer le diagnostic sans jamais permettre d'en apporter la preuve histologique.

En juin 1963 une tuméfaction frontale apparut et la radiographie du crâne montra alors une distension des sutures avec un aspect en poils de brosse de la région pariétale et ostéoporotique de l'os frontal.

Les radiographies systématiques révélèrent l'apparition d'un aspect microlacunaire de l'extrémité inférieure du fémur gauche et d'une métastase au niveau du deuxième métacarpien gauche. L'atteinte ostéoporotique des ailes iliaques s'étendit aux ischions et aux extrémités supérieures des fémurs.

Parallèlement l'état général s'altérait rapidement, l'enfant n'étant maintenu en vie que grâce à des perfusions sanguines importantes (200 à 500 cm³ chacune) tous les 10 jours.

Un traitement à la caryolysine I. V. ne donne aucun résultat.

Enfin il faut signaler que devant l'apparition d'un certain degré d'hirsutisme le taux d'excrétion des 17 C. S. fut trouvé à 11,7 mg, soit 2,9 mg/24H donc manifestement élevé pour un enfant de 3 ans. Ce taux d'excrétion des 17 C. S. s'abaissa au cours d'un traitement cortisonique de 15 jours.

Mi-juillet l'enfant quitta l'hôpital et décéda courant août à son domicile.

Observation n° 2 (Service du Professeur MONNET - n° 2035)

G...., Nicole, 4 ans. Hospitalisée le 2 juillet 1954 avec le diagnostic de mélitococcie. Pas d'antécédent particulier.

Depuis le mois de janvier 1954 l'enfant présentait un état fébrile, ondulant. Il existait dans l'hypochondre gauche une masse qui avait été interprétée comme une splénomégalie. De plus devant des douleurs de la cuisse gauche une radiographie avait été pratiquée fin janvier, qui montrait l'existence d'une zone lacunaire au niveau de la région trochantérienne, interprétée comme un foyer d'ostéite mélicoccique.

En réalité ce diagnostic de fièvre de Malte ne pouvait être retenu. L'enfant vivait bien à la campagne mais ne buvait pas de lait. Une seule séro-agglutination avait été pratiquée qui était d'ailleurs restée négative. Enfin surtout, la masse constatée dans l'hypochondre gauche n'avait pas les caractères d'une tumeur splénique. Mal limitée, elle siégeait entre l'ombilic et les fausses côtes gauches, donnait le contact lombaire et paraissait formée de plusieurs noyaux. Elle était dure et non douloureuse. Bien mieux la rate elle-même était perçue à bout de doigts sous les fausses côtes, au-dessus de la tumeur abdominale.

Par ailleurs il est constaté une adénopathie inguinale et rétrocrurale gauche.

De sorte que l'examen s'orientait vers une origine tumorale avec métastases osseuses et ganglionnaires.

L'enfant était subfébrile, mais l'état général était bien conservé.

Les examens radiologiques montrèrent sur l'abdomen sans préparation des plages de calcification dans la région lombaire gauche. L'U. I. V. révéla un refoulement du rein gauche en dehors, permit de retrouver les calcifications et montra un aspect ostéoporotique et lacunaire des os iliaques, des ischions et des épiphyses fémorales supérieures en considérable extension donc, par rapport aux clichés de janvier.

La radiographie thoracique révéla une atteinte de l'acromion droit ; les radios du crâne, un aspect ostéoporotique de l'ensemble de la voûte.

Le rétropneumopéritoine (D^r BÉRAUD) permit de déceler une volumineuse tumeur allongée en avant et le long de la colonne vertébrale du côté gauche, refoulant le rein en bas et en dehors avec en son sein, des calcifications.

Examens de laboratoire :

Hémogramme : Hématies : 3 660 000 — Leucocytes : 8 800 (éosinophilie à 8 %).
Hb : 30 % (8 gr).

Le séro-diagnostic pour la fièvre de Malte resta négatif.

Urine : R. A. S.

Réactions tuberculiniques négatives.

Devant ces constatations le diagnostic de sympathome était donc probable.

Un **MYÉLOGRAMME** fut alors pratiqué par ponction sternale (D^r MOREL) :

« Il existe très peu d'éléments médullaires vrais normaux. La quasi totalité des éléments rencontrés est formée par des éléments d'assez grande taille (15 μ) à noyau volumineux, de type jeune, parfois nucléolé et à mince liseré protoplasmique. Il s'agit de cellules de type paracytoblastique avec des anomalies mitotiques et nucléaires. Leur présence confirme la généralisation tumorale ».

La biopsie du ganglion rétro-crural confirma le diagnostic (Pr GUICHARD) :

Sympathome sympathoblastique à disposition fasciculée ; noyaux fortement chromatiques et tassés les uns contre les autres ; pas de rosette visible mais tissu éosinophile finement fibrillaire séparant les noyaux. Le ganglion lymphatique est remplacé en entier par du tissu tumoral d'agencement soit fasciculé soit nodulaire rappelant soit les tumeurs musculaires lisses soit le sarcome fibroblastique ou lymphoblastique. Nulle part il n'a été aperçu de formation en rosette mais l'existence entre les noyaux denses, massés, très chromophiles, d'une fine résille réticulée et la disposition d'ensemble de la tumeur rappellent le sympathome sympathoblastique.

L'enfant a reçu trois séances de radiothérapie lombaire puis est emmenée par sa famille. Peu de temps après nous avons appris qu'elle présentait une cachexie rapide.

Observation n° 3 (Service du Professeur MONNET - n° 2492).

P.... Andrée, 8 mois. Hospitalisée le 5 octobre 1954.

— Pas d'antécédent particulier.

L'enfant présente depuis trois semaines des troubles de la motilité qu'il est difficile de faire préciser, la station assise n'étant pas encore acquise.

A l'entrée l'enfant présente :

1° un rachitisme clinique et radiologique ;

2° une paraplégie spasmodique avec absence de motilité volontaire, réflexes de défense très nets. Les réflexes sont vifs aux membres inférieurs alors qu'ils ne sont

pas obtenus aux membres supérieurs, trépidation épileptoïde ébauchée à gauche et très nette à droite. La piqure est ressentie aux membres inférieurs.

L'électromyogramme montre une bonne excitabilité faradique des muscles du tronc et des membres inférieurs ce qui élimine une atteinte nerveuse périphérique.

3° une image tumorale médiastinale gauche à bord externe curviligne net, refoulant la trachée à droite et se projetant dans le médiastin postérieur sur le profil. Les tomographies confirment l'appartenance postérieure de la tumeur.

L'état général est bien conservé mais l'enfant est subfébrile.

L'hypothèse est avancée d'un neurinome en sablier comprimant la moelle. Sur la coupe à 2 cm du plan dorsal on observe très nettement un écartement des arcs postérieurs des 2° et 3° côtes. C'est sans doute à ce niveau que plonge le prolongement rachidien.

Les radiographies osseuses de tout le squelette ne montrent rien en dehors des signes de rachitisme.

Les autres radiographies, abdomen en particulier sont normales.

Examens de laboratoire :

Urine : R. A. S.

Hémogramme : normal.

La ponction lombaire retire un liquide xanthochromatique peut-être par hémorragie de ponction et la quantité de liquide est insuffisante pour doser l'albumine. Le diagnostic clinique de compression médullaire s'imposant la ponction lombaire ne sera renouvelée.

Un MYÉLOGRAMME est alors pratiqué qui s'avère normal.

L'enfant est opéré le 28 octobre (D^r JAUBERT DE BEAUJEU).

« Incision postérieure. Ouverture du troisième espace. Plèvre libre. Masse tumorale dans la gouttière postérieure remontant jusqu'au sommet et d'aspect malin (bosselé, molle). Ouverture de la plèvre pariétale et clivage. La tumeur qui adhère aux 2° et 3° espaces s'effrite et son aspect intérieur confirme la malignité (aspect de chair d'huître) on dissèque prudemment l'artère sous-clavière et ses branches refoulées par la tumeur et on enlève tout ce qui est possible sans provoquer de dégâts vasculaires. Après cette dissection-morcelage, il ne reste plus dans le thorax apparemment de fragment de tumeur. Hémostase. L'exploration digitale ne permet pas de repérer un prolongement intrarachidien. Les côtes sont indemnes ... »

L'examen histologique de la pièce montra (D^r GALY) : « lobules de cellules néoplasiques assez monomorphes réduites à un noyau clair à chromatine de disposition variable en grosses mottes. Les cellules sont soit tassées les unes contre les autres, soit dans un stroma lâche. Zones nécrotiques. Le stroma conjonctif est assez abondant, infiltré de cellules néoplasiques parfois un peu fusiformes. Un aspect évoque une rosette sympathogonique. Tumeur maligne dont l'aspect est compatible avec le diagnostic de sympathoblastome. »

Les suites opératoires furent troublées par l'apparition d'un syndrome de Cl. BERNARD-HORNER gauche 4 jours après l'intervention et qui ne rétrocéda pas, par la persistance et l'extension des manifestations paraplégiques et surtout par la survenue d'une hyperthermie et d'une dyspnée, cette dyspnée étant rapportée à une atteinte paralytique des muscles intercostaux.

De nouvelles radiographies du squelette ne montrèrent pas de métastases osseuses.

Un nouveau MYELOGRAMME s'avère normal.

Deux séances de radiothérapie purent être faites seulement, en raison de l'état de l'enfant qui emmenée par sa famille le 6 décembre 1954 décéda peu après.

Observation n° 4 (Clinique médicale infantile - Professeur BERNHEIM - n° C 4349).

D.... Christian, né le 17 mars 1956. Adressé le 6 juillet 1956 à l'âge de 3 mois 1/2 pour sympathome embryonnaire.

- Pas d'antécédent héréditaire ni collatéraux.
- Accouchement normal (Poids de naissance : 3,800 kg).
- Aucune circonstance pathologique jusqu'à l'âge de 3 mois.

A cette époque apparaissent de façon rapide des nodules sous-cutanés disséminés dans le dos puis les membres inférieurs, le cuir chevelu, la région inguinale, la face. Le médecin traitant découvre alors une tumeur abdominale de l'hypochondre droit et sur la radiographie pulmonaire des images nodulaires disséminées dans les deux champs.

Une biopsie-exérèse d'un nodule sous-cutané est pratiquée ; A l'examen histologique, on note (D^r GUERRIER) :

« D'une part un stroma conjonctif pauvre tassé autour de quelques vaisseaux, d'autre part de nombreux amas néoplasiques plus ou moins volumineux, parfois en travées grêles, composés de cellules les unes très pauvres en cytoplasme, qui est pratiquement invisible, à gros noyaux clairs, lymphoblastoïdes ; les autres toutes aussi pauvres en cytoplasme, à petits noyaux sombres lymphocytoïdes ; un assez grand nombre de ces cellules sont en mitose.

Ces cellules à noyau pratiquement nu sont noyées dans un tissu finement fibrillaire et elles semblent parfois édifier des formations en rosette. Il semble donc légitime de voir dans cette néoplasie un sympathome embryonnaire à forme sympathoblastique ».

L'enfant entre dans le Service le 6 juillet 1956.

Il présente un état général médiocre, une température à 38°, une pâleur verdâtre, un faciès bouffi avec protrusion des deux maxillaires supérieurs bosselés et déformés empiétant sur la cavité orbitaire ; des nodules sous-cutanés et sous-muqueux disséminés en particulier à l'intérieur de la bouche où l'on voit saillir sur le palais des nodosités arrondies blanc jaunâtre.

Le foie est gros, dur, descendant jusqu'au pubis et son lobe gauche largement perçu dans l'hypochondre gauche pourrait être pris pour une rate.

Les radiographies montrent :

- une image de prolifération osseuse au niveau du coude droit avec des images floconneuses des parties molles ;
- un aspect flou de l'ensemble du massif facial où la morphologie osseuse habituelle n'est pas retrouvée ;
- des troubles de ventilation du poumon droit prédominants au niveau du lobe moyen sans adénopathie visible ;
- sur l'abdomen sans préparation la tumeur envahissant la partie droite de l'abdomen et dont le bord externe est nettement visible. On ne voit pas de calcifications.

Hémogramme : G. R. : 3 000 000 ; Hb. 56 % ; V. G. 0,93 ;
G. B. : 14 300 (P. N. 57 ; P. E. 2 ; L. 25 ; M. M. 5 ;
M. 10 ; Erythroblaste 1).

MYÉLOGRAMME (D^r MOURIQUAND) 6 juillet 1956 :

« Réaction réticulaire très atypique suggérant avant tout un réticulosarcome. Il existe quelques rares cellules qui pourraient être interprétées comme éléments sympathiques métastatiques ».

Un traitement par vitamine B. 12 (1 000 γ /j) fut institué dès l'entrée.

Evolution fatale en une semaine.

Observation n° 5 (Clinique médicale infantile - Professeur BERNHEIM - n° G 2717).

G.... Jean-Paul, né le 1 avril 1955. Adressé dans le service le 26 avril 1957 à l'âge de 2 ans pour une baisse de l'état général depuis deux mois avec anorexie, vomissements alimentaires, amaigrissement de 3 kg en 2 mois, pâleur, température subfébrile et découverte récente d'une tumeur de l'hypochondre gauche.

- Pas d'antécédents héréditaires.
- Trois frères et sœurs en bonne santé.
- Naissance et développement normaux.

A l'entrée : Poids : 13,450 kg — Taille : 93 cm.

Etat général moyennement altéré.

L'enfant présente une tumeur de l'hypochondre gauche : masse importante, débordant de 7 cm le rebord costal, et donnant le contact lombaire. Cette masse est très dure, un peu irrégulière et surtout fixée.

La tension artérielle est à 11 cm/Hg. Les fémorales sont perçues.

La radiographie simple de l'abdomen montre des calcifications ponctuelles, très discrètes de la région surrénalienne gauche et de la région « splénique » évoquant un sympathoblastome.

Sur l'urographie intraveineuse, refoulement global du pyélogramme gauche en dehors et en bas, sans anomalie morphologique, ce qui permet d'éliminer une tumeur rénale.

Hémogramme : G. R. : 3 380 000 ; Hb. 53 % ; V. G. 0,78 ;
G. B. : 5 600 (P. N. 50 ; P. E. 1 ; L. 40 ; M. M. 2 ; M. 6 ;
Plasmocytes 1).

Sur le MYÉLOGRAMME (D^r MOURIQUAND, D^r GERMAIN) on note :

« Moelle très riche. Eosinophilie modérée. Amas de cellules néoplasiques indifférenciées, fréquemment en mitose qui évoquent en premier lieu un processus métastatique d'origine sympathoblastique, en second lieu une colonisation d'origine épithéliale mais trop indifférenciée pour mieux en préciser le point de départ. »

Les données du myélogramme associées à celles de la clinique et de la radiologie permettent donc d'affirmer le sympathoblastome.

Le traitement associe radiothérapie, hydrocortancyl (10 puis 20 mg/j) et vitamine B. 12 (1 000 γ /j).

Aggravation rapide de l'état général et apparition de métastases radiologiquement visibles au niveau des extrémités supérieures et inférieures des fémurs, de la tête

humérale droite, des extrémités supérieures du tibia et du péroné gauches ; en outre apparition d'un épanchement pleural gauche, hématique et de métastases pulmonaires.

L'enfant décède au bout d'un mois d'hospitalisation.

Observation n° 6 (Service du Professeur JEUNE — n° 1 514 P).

V.... Pierre, né le 11 mars 1955. Hospitalisé le 3 septembre 1957 à l'âge de 2 ans 1/2.

- Père asthmatique.
- Un frère et une sœur aînés en bonne santé.
- Naissance et développement normaux.
- Aucun passé pathologique.

En juin 1957 apparition d'une boiterie de la jambe gauche et quelques jours plus tard, d'une adénopathie inguinale droite, dure, douloureuse, du volume d'un abricot.

Devant l'inefficacité d'un traitement anti-infectieux l'enfant est hospitalisé à Bourg où l'on pratique l'exérèse-biopsie du ganglion (17 juillet 1957) ; l'examen histologique révèle qu'il s'agit d'une généralisation à un ganglion lymphatique d'un sympathome embryonnaire type sympathogoniome.

La tumeur mère est mise en évidence par l'U. I. V. Elle est de siège paravertébrale droite et comporte des calcifications.

L'enfant est traité par radiothérapie : 1 800 r en deux champs sur la région rénale droite, 1 800 r en deux champs sur la région inguinale droite. L'enfant reçoit en outre plusieurs transfusions.

L'amélioration des signes fonctionnels et de l'état général est spectaculaire. Mais fin août on note une ecchymose palpébrale gauche et une température subfébrile s'installe ainsi qu'une pâleur progressive accrue par deux épistaxis et des douleurs à la marche avec boiterie de la jambe droite.

Un hémogramme révèle une anémie à 2 150 000 G. R. ; l'enfant est adressé dans le Service.

A l'entrée : Poids : 11,200 kg — Température : 38°,4.

L'enfant apparaît très pâle et très affaibli.

L'examen somatique est normal.

L'examen radiologique montre :

- sur la radiographie abdominale simple on retrouve une image calcifiée paravertébrale droite qui n'est pas modifiée par rapport au film de juillet ;
- sur les radiographies du crâne une disjonction des sutures pariétales et fronto-pariétales ;
- au niveau du squelette des zones de décalcifications et des images lacunaires sur les extrémités inférieures des fémurs, le péroné droit, l'astragale et le calcanéum droits, l'extrémité supérieure du fémur droit. Les mêmes images semblent exister au niveau des humérus et des clavicules.

Hémogramme : G. R. : 1 900 000 ; Hb. 49 % ; V. G. 1,12 ;

G. B. : 2 000 (P. N. 36 ; L. 56 ; M. M. 4 ; M. 4) ;

plaquettes 120 000.

Le fond d'œil est normal.

Essai infructueux de ponction médullaire.

La température à 39, 40° lors des premiers jours d'hospitalisation a cédé avec l'administration de cortancyl (2 mg/kg). L'enfant reçoit en outre de la vitamine B. 12 à la dose de 1 000 γ/j . et deux transfusions de 150 cm³ qui compensent partiellement l'anémie à 3 300 000 G. R.

Le 25 septembre la situation s'améliore un peu, l'enfant est plus vif, ne souffre plus mais les clichés radiologiques montrent une extension des lésions.

Par la suite différents hémogrammes montrent une aggravation de l'anémie (1 860 000 hématies le 7 octobre) et après avoir reçu une transfusion de 250 cm³ l'enfant est repris en très mauvais état par sa famille le 10 octobre 1957.

Observation n° 7 (Service du Professeur JEUNE - n° 1891 C).

B.... Robert, né le 28 mai 1957. Hospitalisé le 30 octobre 1957 à l'âge de 5 mois.

Premier enfant sans antécédents héréditaires, né prématurément à 8 mois pesant alors 1,650 kg. L'enfant n'a pas crié immédiatement et est resté en incubateur pendant 18 jours.

L'enfant présente une respiration rude et sifflante, il dort la bouche ouverte en ronflant, il se cyanose à chaque prise de biberon. L'examen radioscopique fait découvrir une tumeur médiastinale.

A l'entrée : Poids : 3,990 kg — Température : 37°4.

Enfant très hypotrophique présentant une dyspnée avec gros tirage sus-sternal, une nette asymétrie thoracique avec aplatissement antérieur de l'hémithorax gauche. Les troubles respiratoires sont dus à un rétrognathisme avec glossoptose. On les réduit facilement en projetant la mâchoire inférieure en avant et en mettant l'enfant en position assise.

L'examen clinique est pauvre.

Les radiographies et tomographies thoraciques montrent :

— une très importante néoformation arrondie sus-hilaire gauche et de topographie médiastinale postérieure, d'opacité homogène, sans calcifications intérieures, sans épaississement périphérique, sans troubles de la ventilation. De ce côté les côtes sont en place ni érodées ni écartées. Il est très probable qu'il ne s'agit pas d'une masse ganglionnaire, mais tumorale. L'aspect très arrondi évoque la tumeur d'origine nerveuse.

— A droite une image en cheminée avec petit débord sus-hilaire rappelant le coup de hache d'un gros thymus. Pas de troubles de ventilation.

Les réactions tuberculiniques sont négatives.

Urine : R. A. S.

Hémogramme : normal.

On décide de pratiquer quelques séances de radiothérapie pour faire fondre la participation thymique éventuelle des images pulmonaires. Après deux séances de radiothérapie l'image en cheminée para-trachéale droite disparaît en effet tandis que l'opacité tumorale gauche persiste inchangée (12 novembre). (D^r BÉRAUD).

Le 16 novembre, l'enfant présente un épisode pulmonaire aigu surajouté avec une condensation peu homogène du lobe moyen.

Le 18 novembre devant l'hypothèse la plus probable d'un sympathoblastome on décide une cure de vitamine B 12 (1 000 γ/j) et de cortancyl (3 mg/kg).

Le 25 novembre est pratiqué un MYÉLOGRAMME (D^r GERMAIN) :

Enormes amas de plaquettes. Quelques rares éléments médullaires trop peu nombreux pour permettre une appréciation.

L'état général s'aggrave brutalement le 27 novembre. L'enfant qui régurgite sans arrêt depuis plusieurs jours malgré un traitement symptomatique, présente un tableau d'asphyxie avec cyanose et décède le 29 novembre, au cours d'un nouvel accès de cyanose.

A l'autopsie :

Tumeur médiastinale postérieure gauche collée à la colonne, rétropleurale sans adhérence aux vaisseaux. Sa base d'implantation sort d'un trou de conjugaison.

A la coupe : aspect encéphaloïde, parsemé de minuscules points blancs calcifiés. Sympathoblastome presque certain. La trachée et grosses bronches ne renferment aucun corps étranger.

Examen histologique (D^r LARBRE).

— La tumeur médiastinale est un sympathome embryonnaire. Les cellules qui la constituent sont de taille et d'allure fort diverses : tantôt petites cellules lymphocytoïdes à noyau très basophile, tantôt cellules plus volumineuses à noyau plus clair. Les cellules sont très irrégulières avec des noyaux anormaux et de fréquentes mitoses qui permettent d'affirmer la malignité.

Les éléments néoplasiques sont groupés en cordons compacts entre lesquels s'insinuent de nombreux éléments conjonctivo-vasculaires conférant à certaines zones une allure alvéolaire. Mais surtout c'est la présence d'une substance fibrillaire très nettement individualisée qui permet de faire le diagnostic : celle-ci est le plus souvent disposée en fascicules s'insinuant entre les cordons cellulaires ; elle réalise ailleurs des aspects en rosette beaucoup plus caractéristiques.

Enfin de nombreuses calcifications éparses de petite dimension s'observent sur la coupe.

— Trois fragments de poumon sont pratiquement normaux, le quatrième est le siège d'une très intense alvéolite catarrhale Ces lésions ne peuvent en aucun cas être interprétées comme métastatiques.

Observation n° 8 (Clinique médicale infantile - Professeur BERNHEIM - n° F 3315).

B..... Josiane, née le 31 mai 1953.

Amenée en consultation le 8 avril 1958, à l'âge de 5 ans :

- pour des douleurs de l'extrémité supérieure du tibia gauche apparues 15 jours auparavant, entraînant une boiterie ;
- pour des céphalées avec vomissements en jet chaque matin depuis une semaine et après la découverte radiologique d'une image scissurale droite ;
- Pas d'antécédents héréditaire ni collatéraux ;
- Naissance et développement normaux ;
- Pas d'antécédents autre qu'une rougeole.

A l'entrée : Poids : 15 kg — Taille : 98 cm.

Le tableau fonctionnel est identique mais l'enfant ne vomit pas. L'état général est moyen.

L'examen clinique est normal.

Les radiographies pulmonaires et les tomographies objectivent une opacité non homogène, mal limitée de la partie moyenne du poumon droit et surtout une réaction pleurale importante sous forme d'une ligne pleuro-axillaire droite.

Sur les radiographies du crâne ; disjonction des sutures.

Le fond d'œil révèle un gros œdème papillaire bilatéral avec dilatation veineuse et hémorragie striée juxta-vasculaire.

Le liquide céphalo-rachidien est normal.

Sur l'E. E. G. : ralentissement au niveau des deux régions postérieures.

Cuti-réaction tuberculinique très positive.

V. S. à 60 %.

Hémogramme : G. R. : 2 630 000 ; Hb. 58 % ; V. G. 1,10 ;

G. B. : 14 100 (P. N. 49 ; P. E. 5 ; L. 30 ; M. M. 6 ; M. 8 ;

Myélocytes 2).

Cet enfant présente une primo-infection tuberculeuse certaine et des signes d'hypertension intracrânienne à l'origine de laquelle on peut évoquer soit un tuberculome de la fosse cérébrale postérieure sans signe de localisation actuellement, soit une tumeur cérébrale maligne.

En raison de ces troubles cliniques et de l'anémie un myélogramme est pratiqué le 11 avril 1958 (D^r GERMAIN).

« Moelle spinovertébrale. L'étalement est envahi par des amas denses et volumineux de cellules rondes de type réticulaire. Leur malignité, discutable en certains points, apparaît comme évidente sur la majorité de l'étalement. Ces cellules anormales ont tendance à se présenter en amas arrondis, se disposant parfois en couronnes sur deux ou plusieurs rangs. Au sein de ces amas s'observe une substance légèrement acidophile de structure fibrillaire ; en certains points cette substance occupe de larges surfaces occupant presque tout un champ à l'immersion. En conclusion : sympathoblastome métastatique. »

Ce myélogramme orientant ainsi le diagnostic vers un sympathome embryonnaire que la clinique ne permettait pas de suspecter, on pratique à titre de contrôle un second myélogramme par ponction sternale. L'aspect de celui-ci est en tout point identique au premier confirmant ainsi le diagnostic de sympathoblastome.

Un fond d'œil pratiqué le 22 avril montre une très nette augmentation de l'œdème papillaire et un second tracé électro-encéphalographique révèle un intense foyer de souffrance au niveau de la région temporale moyenne gauche.

Une artériographie carotidienne gauche pré-opératoire est pratiquée dans le Service de Neurochirurgie de l'H. E. H. ; elle montre des signes d'une énorme tumeur temporale.

L'enfant est opérée le 24 avril 1958. « Hémorragie intracérébrale. Après incision de la corticalité, évacuation de l'hématome, à travers lequel on est conduit sur une tumeur de la base qui a les apparences d'un méningiome de l'étage moyen, du volume d'une orange..... »

Examen histologique (D^r TOMASI) : il s'agit en fait d'une métastase cérébrale de sympathome sympathogonique et sympathoblastique. La tumeur est uniformément constituée d'une pullulation de cellules à noyau arrondi lymphocytoïde, ou plus claires comportant de très nombreuses mitoses et surtout le tissu tumoral renferme une très grande quantité de capsules sympathoblastiques à centre fibrillaire tout à fait typiques.

Des empreintes de la tumeur ont été réalisées extemporanément (D^r GERMAIN).
« Elles montrent des amas cellulaires absolument analogues à ceux constatés à deux reprises dans la moelle.

Il s'agit de cellules d'allure réticulaire presque épithélioïde par endroit, lymphocytoïde en d'autres. Elles se présentent soit en amas compacts, soit en formations en rosette pluristratifiées avec une substance fibrillaire dissociant ces amas cellulaires ».

La tumeur primitive est mise en évidence ultérieurement sur un rétropneumopéritoine (D^r DEFRENNE) qui montre l'existence d'une masse d'importance moyenne, non homogène, latérovértébrale gauche.

L'enfant reçoit de la vitamine B. 12 (1000 γ /j) ; son état s'aggrave rapidement : apparition d'une exophtalmie gauche et d'une hépatomégalie, saillie du volet opératoire pariétal, augmentation de volume du sympathome lombaire qui devient perceptible à la palpation.

L'enfant quitte le Service le 12 septembre 1958 en très mauvais état et décède quelques jours plus tard.

Observation n° 9 (Service du Professeur MONNET - n° 6359).

V..... Evelyne, née le 22 novembre 1955. Adressée le 21 juin 1958 à l'âge de 2 ans et 7 mois pour une volumineuse tumeur abdominale médiolatérale gauche.

— Pas d'antécédents héréditaires, ni collatéraux ;

— Jumelle née au 8^e mois (2,620 kg).

— Développement normal.

— Pas d'antécédents pathologiques notables.

Début juin 1958, à l'occasion d'une rhino-pharyngite, le médecin traitant découvre une masse abdominale d'abord prise pour un fécalome, l'enfant étant constipée.

Quinze jours plus tard, le médecin retrouve cette masse qui a augmenté de volume, ainsi que des adénopathies cervicales.

A l'entrée :

L'enfant présente une tumeur abdominale dure et bosselée qui occupe pratiquement tout l'abdomen sauf l'extrême côté droit et qui donne à gauche le contact lombaire. Le foie paraît de volume normal. La rate n'est pas perçue.

Il existe deux masses sus-claviculaires chacune du volume d'une prune avec quelques petits ganglions autour.

La tension artérielle est à 9 1/2, le reste de l'examen clinique est normal.

La radiographie abdominale sans préparation montre un refoulement du colon transverse qui cerne le bord inférieur de la tumeur et une calcification isolée, à son niveau, se projetant en avant de l'espace D 11 - D 12 et sur la clarté gazeuse de l'estomac.

La radiographie pulmonaire révèle une ombre en cheminée médiastinale avec, à droite un gros ganglion hilair sous-jacent.

L'exploration radiologique du squelette ne montre aucun signe de métastase, ni au crâne, ni au bassin, ni sur les os longs.

Hémogramme : hématies : 2 610 000 (quelques hématies basophiles) ;

Hb. 9,6 gr (60 %) ; leucocytes : 6 000 (P. N. 49 ; P. E. 1 ; L. 33 ;

M. M. 8 ; M. 9).

Le diagnostic de sympathoblastome est évoqué sur la présence d'une calcification au sein de cette tumeur abdominale.

Il est affirmé par le myélogramme du 24 juin 1953 (D^r GERMAIN) :

« Moelle riche, « irritée » (éosinophilie et érythroblastose modérées). Surtout il existe plusieurs îlots métastatiques de 20 à 50 cellules chacun. En certains points ces îlots ébauchent une disposition en rosette. En d'autres points il existe une substance acidophile de structure fibrillaire entre les cellules. Celles-ci se présentent selon un aspect uniforme : cellules d'aspect lymphoïde de grande taille ; le cytoplasme est extrêmement réduit et le noyau a une structure peu dense et assez homogène.

Il s'agit de métastases médullaires d'un sympathoblastome. »

Par la suite furent pratiquées :

— une U. I. V. qui montra un rein gauche refoulé en dehors et en avant par la tumeur dont l'opacité apparaît médiane, paravertébrale, au niveau de L. 2 - L. 4.

— une biopsie des anénoopathies sus-claviculaires : « il existe de larges zones de nécrose plus ou moins hémorragiques, remplies de débris cellulaires et de noyaux pycnotiques. L'architecture du ganglion est totalement bouleversée et le tissu lymphoïde réduit à quelques nappes de lymphocytes. Tout le reste de la coupe est occupé par des nappes ou des cordons de volumineuses cellules à noyaux assez pâles, volumineux. Le protoplasme mal distinct le plus souvent est étiré ; les noyaux sont irréguliers comportant souvent des figures de mitoses ; mais surtout il existe, entre les amas cellulaires, des amas de substance fibrillaire éosinophile.

Ces différentes constatations permettent de faire le diagnostic de métastase ganglionnaire de sympathome embryonnaire malin ».

L'enfant fut traité par radiothérapie (1 900 r sur la tumeur abdominale), cortancyl (5 mg/kg), vitamine B 12 (1 000 γ pro die)

L'évolution fut très défavorable marquée par une augmentation de volume des ombres ganglionnaires médiastinales avec toux de compression à chaque déglutition.

Un nouveau myélogramme, le 30 juillet montra la persistance de l'envahissement médullaire.

L'enfant fut rendu à sa famille le 4 août 1958 et devait décéder quelques jours plus tard.

Observation n° 10 (Service du Professeur JEUNE - n° 1565 P. U.).

D..... Elisabeth, née le 27 juillet 1953. Hospitalisée le 9 mai 1959 à l'âge de 5 ans et 9 mois pour une symphyse du péricarde probable.

— Pas d'antécédents héréditaires, ni collatéraux.

— Naissance et développement normaux.

— Du 4^e au 18^e mois de la vie, l'enfant a présenté un eczéma du visage et des mains, et à 9 mois une broncho-pneumopathie aigüe.

L'histoire actuelle a débuté fin janvier 1959 par des douleurs vagues au niveau des cuisses, des bras et du dos, associées à un état subfébrile.

Les douleurs se sont ensuite localisées au niveau de la hanche et de l'articulation sacro-iliaque gauche. La vitesse de sédimentation est à 110 mm, les radiographies du bassin sont normales, la cuti-réaction est négative. L'enfant est traitée par cortancyl

(40 mg/j., puis 30 mg/j.) et pénicilline. Lors de la diminution du cortancyl les douleurs polyarticulaires réapparaissent et la vitesse de sédimentation remonte.

Le 1^{er} avril, se manifestent brutalement un gros foie et une tachycardie, rattachés à une défaillance cardiaque malgré un électrocardiogramme normal, et traités comme tel. La scène fonctionnelle s'améliore un peu, puis apparaît une circulation collatérale sur l'abdomen.

A l'entrée : Poids : 17,800 kg — Température : 37°,8.

L'enfant présente une pâleur moyenne, avec décoloration des conjonctives, un météorisme abdominal avec grosse circulation collatérale sur la paroi de l'abdomen, la cuisse gauche, le dos, sans signes d'ascite.

Le foie est très gros, débordant de un travers de main. La rate n'est pas perçue.

L'auscultation cardiaque est normale, le rythme est à 120, l'E. C. G. est normal.

Il existe des signes d'un épanchement pleural droit confirmé par l'examen radiologique et la ponction exploratrice qui ramène un liquide sérohémostatique.

Surtout on constate l'existence d'une tuméfaction sus-claviculaire gauche, ferme de la taille d'une prune, entourée de deux ou trois ganglions plus petits.

Le lendemain le météorisme abdominal étant moins important on perçoit dans la fosse iliaque droite une masse du volume d'un poing à surface bosselée qui plonge sous le foie et qui pourrait être une masse ganglionnaire ou rénale ou un sympathoblastome.

La radiographie de l'abdomen sans préparation montre une tumeur abdominale droite refoulant vers le bas le colon transverse, refoulant vers le haut la coupole diaphragmatique, sans calcifications visibles.

Les radiographies du squelette ne permettent de retenir qu'une discrète infiltration porotique des branches ischio-pubiennes et des ailes iliaques.

L'U. I. V. montre une bonne valeur fonctionnelle des deux reins, un abaissement du pôle supérieur du rein droit qui est refoulé en bas et en dehors ; les néphrotomographies ne permettent pas de préciser les contours du pôle supérieur du rein droit. (D^r BÉRAUD).

Examen cyto-bactériologique urinaire normal.

Cuti-réaction tuberculinique négative.

Liquide pleural : très nombreux leucocytes isolés non altérés (60 % de lymphocytes, 40 % de cellules). Rivalta positif.

Urée sanguine : 0,30 gr ; prothrombine : 100 %. Tests hépatiques : GROS 2 ; MAC LAGAN 3,8 ; HANGER 0.

Hémogramme : G. R. : 2 900 000 ; Hb. 9,4 gr (64 %) ;

G. B. : 7 800 (P. N. 58 ; L. 6 ; M. M. 32 ; M. 4) ;

plaquettes 350 000.

MYÉLOGRAMME du 13 mai (D^r GERMAIN).

« Envahissement total par des cellules malignes d'allure réticulolymphoblastique, avec formations en rosette ou en amas dissociées par une substance fibrillaire acidophile affirmant le sympathoblastome métastatique. »

Le même jour est pratiquée une PONCTION-BIOPSIE du ganglion sus-claviculaire (D^r GERMAIN) qui révèle « un envahissement total par des éléments malins pour la plupart représentés seulement par leur noyau, de taille variable, souvent irréguliers.

Ces éléments sont d'interprétation plus difficile et pourraient faire discuter un réticulo-sarcome, mais ce diagnostic est formellement rejeté en fonction du myélogramme. »

Dès le résultat de cet examen, on commence le traitement avec vitamine B. 12 (1 000 γ /j), radiothérapie et Dexaméthasone (4 mg/j), puis deux perfusions de sang.

Le 18 et le 19 mai l'enfant fait un épisode hyperthermique à 41° avec tachycardie à 200, grosse gêne respiratoire qui cède spontanément. Les radiographies pulmonaires montrent la persistance de l'épanchement qui remonte à la clavicule, malgré une ponction pleurale de 250 cm³ de liquide très hémorragique. Il semble que la masse ganglionnaire sus-claviculaire et la masse sous-hépatique aient diminué de volume mais l'hépatomégalie reste inchangée.

Le 21 mai les parents emmènent leur enfant et nous n'avons pas eu de nouvelles depuis, mais le pronostic était fatal à brève échéance.

Observation n° 11 (Clinique médicale infantile - Professeur BERNHEIM, Docteur LARBRE, n° G 4171).

T..... André, né le 21 novembre 1956. Hospitalisé le 17 juillet 1959 à l'âge de 2 ans et 8 mois pour l'histoire suivante :

En mai 1959 apparaît un amaigrissement, en juin est découverte une tuméfaction de l'hypochondre gauche prise au début pour une grosse rate, puis considérée comme une tumeur rétropéritonéale. Une semaine avant l'hospitalisation l'état général s'est très rapidement aggravé.

— Naissance et développement normaux.

— A 5 mois, l'enfant a présenté un état toxique qui a motivé une hospitalisation de deux mois.

A l'entrée : mauvais état général. Enfant très maigre et pâle.

L'examen montre une masse de l'hypochondre gauche très dure, de la taille d'une pomme, à contours irréguliers, donnant le contact lombaire, refoulant la rate en avant et en dehors. Le foie est normal.

Il existe une tuméfaction angulo-maxillaire gauche douloureuse, déformant la joue avec à l'examen endobuccal un élargissement de la gencive et une ulcération de la muqueuse gingivale.

Le reste de l'examen clinique est normal.

L'U. I. V. montre que l'estomac est refoulé en dedans, le rein gauche en bas et en dehors, par la tumeur qui siège donc au pôle supéro-interne du rein gauche. On aperçoit des calcifications fines, se projetant dans l'angle costo-lombaire gauche, calcifications qui sont en faveur d'un sympathoblastome.

Les radiographies crâniennes objectivent une volumineuse déformation de la base du crâne avec refoulement des sinus sphénoïdaux et aspect flou de la région sellaire. Le sinus maxillaire gauche est sombre. On distingue une zone ostéoporotique de la branche montante gauche du maxillaire inférieur avec un effondrement du rebord périosté.

Hémogramme : G. R. : 3 200 000 ; Hb. 60 % ; V. G. 0,93 ;

G. B. : 8 200 (P. N. 63 ; L. 16 ; M.M. 9 ; M. 12) ;
plaquettes 191 300.

MYÉLOGRAMME du 18 janvier (D^r GERMAIN) :

Erythroblastose. Plasmocytose assez nette. Mégacaryocytes nombreux avec amas plaquettaires volumineux. Aspect de moelle d'irritation, mais il n'a pas été vu de cellules métastatiques.

Une biopsie au niveau de l'ulcération de la muqueuse gingivale est pratiquée le 23 juillet. A l'examen histologique (Pr. GUICHARD) : sympathome sympathoblastique probable constitué par des amas de cellules mononuclées à noyau très foncé ; chromatine poussiéreuse ; lacunes vasculaires hémorragiques creusées à même la tumeur. Aucune rosette de sympathome sympathogonique.

L'enfant est resté dans le service jusqu'au 3 août 1959. En raison d'un état général très précaire, la radiothérapie n'a pas été pratiquée et l'enfant a reçu du cortancyl (3 mg/kg). L'évolution a été rapide, marquée par une baisse de l'état général de plus en plus importante, par l'apparition d'une protrusion oculaire gauche, par des hémorragies gingivales.

L'enfant est décédé peu après sa sortie du Service.

Observation n° 12 (Service du Professeur JEUNE - n° 1697 P. U.).

R...., Chantal, née le 30 septembre 1955. Hospitalisée le 1^{er} décembre 1959 à l'âge de 4 ans et 3 mois.

— Pas d'antécédents héréditaires, ni collatéraux.

— Deuxième enfant d'une famille de trois, dont la naissance et le développement ont été normaux et qui n'a aucun passé pathologique.

L'histoire actuelle a débuté le 5 octobre 1959, par un épisode fébrile à 39° avec douleurs abdominales, anorexie et quelques vomissements glaireux.

Le 14 novembre l'enfant présente des douleurs articulaires erratiques qui font penser à un rhumatisme articulaire aigu et l'enfant est hospitalisée à Vienne.

Le bilan de rhumatisme articulaire aigu, l'hémogramme et le myélogramme pratiqués alors s'avèrent normaux.

Le 27 novembre apparaît une ecchymose péri-orbitaire gauche, l'enfant a l'abdomen ballonné et tendu et il est perçu une masse abdominale.

Le 31 novembre l'état général s'aggrave et on note une ecchymose palpébrale droite, un œdème au fond d'œil, une anémie à 2 560 000, une hypoplaquettose légère à 105 000.

Après transfusion l'enfant est adressée dans le Service.

A l'entrée : Poids : 15,500 kg — Température : 38°.

L'enfant est très pâle. En plus des ecchymoses palpébrales on note une petite tuméfaction frontotemporale droite dure, indolore du volume d'une bille.

L'abdomen est tendu mais l'on perçoit bien une masse médiane du volume d'une orange de consistance dure presque osseuse. Le foie déborde de 3 travers de doigt et paraît dur. La rate n'est pas perçue.

Le reste de l'examen est normal.

L'hypothèse la plus vraisemblable est celle d'un sympathoblastome.

Vitesse de sédimentation : 63 %.

Hémogramme : hématies : 2 910 000 ; Hb. : 8 gr ; leucocytes : 6 200 (P. N. 64 ; L. 12 ; M. M. 5 ; M. 18 ; P. E. 1)
plaquettes : 13 000.

Le MYÉLOGRAMME est alors pratiqué (D^r GERMAIN).

« Étalement très pauvre. La quasi totalité des éléments du frottis sont des cellules à caractère malin : éléments de type paralymploblastiques ; quelques cellules de plus grande taille à noyau de type lymphoréticulaire ; noyaux nus présentant les mêmes caractères.

Le diagnostic le plus probable est celui de syphilome métastatique bien qu'il n'ait pas été vu de formations en rosette, mais il faut noter qu'en un point de l'étalement on a constaté une ébauche de formation fibrillaire au contact d'une cellule maligne. »

Les examens radiologiques confirmèrent ce diagnostic qui montrèrent :

- sur l'abdomen sans préparation : un refoulement du colon gauche par une masse abdominale, au sein de laquelle on perçoit des calcifications ; une ostéoporose de la partie supérieure des deux fémurs ;
- sur le thorax, le diaphragme est refoulé par un gros foie ;
- sur le crâne une distension des sutures et un aspect ostéolytique microlacunaire diffus de la voûte ;
- sur les membres supérieurs un même aspect ostéolytique au niveau des humérus avec périostite ;
- sur les tomographies rénales : un abaissement du rein gauche et des calcifications sur les plans 6 et 7 situées en avant de part et d'autre de la colonne.

L'enfant a présenté le lendemain de son entrée un moeléna. Elle a été traitée par perfusion de sang ($250 \text{ cm}^3 \times 2$) et cortancyl (2 mg/kg).

Le 9 décembre étant donné l'état général très précaire et le pronostic fatal à brève échéance l'enfant a été renvoyée à sa famille.

Observation n° 13 (Clinique médicale infantile - Professeur BERNHEIM, Docteur LARBRE - n° C 8255).

G..... Corinne, née le 28 juin 1959. Adressée le 6 janvier 1960 à l'âge de 6 mois.

- Pas d'antécédents héréditaires, ni collatéraux.
- Née au 7^e mois de grossesse (2,570 kg), accouchement normal.
- Aucune affection particulière jusqu'à l'âge de 3 mois.

A cette époque apparaissent successivement une constipation opiniâtre, une paraplégie flasque avec anesthésie dont les parents ne s'aperçoivent pas immédiatement, une tuméfaction latérovértébrale gauche.

A l'entrée l'enfant présente un état général moyen. L'examen retrouve la paraplégie flasque avec abolition des réflexes ostéo-tendineux, et une masse de la fosse iliaque gauche dont les limites sont imprécises.

L'U. I. V. objective une volumineuse tumeur fusiforme, allongée sur le flanc gauche de la colonne, refoulant très en dehors le rein gauche dont l'image pyélocalicelle est relativement dilatée. Plusieurs calcifications floues, poudreuses, sont visibles au pôle supérieur de la tumeur. Les contours de D. 12 et L. 1 sont grignotés et la structure de ces vertèbres est modifiée.

Le fond d'œil est normal. L. C. R. : 9 éléments/mm³ ; Albumine 1,80 gr.
Sucre : 0,65 gr/l.

Hémogramme : G. R. : 3 670 000 ; Hb. 58 % ; V. G. 0,76 ;

G. B. : 8 900 (P. N. 50 ; P. E. 6 ; L. 40 ; M. M. 2 ; M. 2).

MYÉLOGRAMME (D^r GERMAIN) :

« Moelle de densité cellulaire normale. Eosinophilie et érythroblastose interprétées comme des stigmates d'irritation paranéoplasique. Pas de cellules métastatiques. »

Intervention le 20 janvier 1960 (Service de Neurochirurgie de l'H. E. H.) « Tumeur rétrorénale refoulant l'appareil urinaire en avant, plaquée contre la paroi postérieure de la fosse lombaire. Seul le pôle inférieur est nettement individualisable, on enlève la plus grosse partie de la tumeur, laissant la portion qui implique la paroi. On résèque une partie du psoas et du carré des lombes mais les tissus tumoraux sont plus en arrière et par là s'explique l'envahissement de l'espace épidual. Une partie de la tumeur ne peut donc être enlevée... »

Examen histologique. La tumeur est constituée en partie par du tissu nécrotique en partie par du tissu hémorragique, mais fort heureusement certains points de la préparation sont intacts. On reconnaît en ces points des groupes de cellules fusiformes réalisant tantôt des nappes, tantôt des nodules plus ou moins arrondis. A l'intérieur ou à l'entour des amas cellulaires, tissu finement fibrillaire qui réalise le plus souvent des travées, parfois des formations en rosette. Pas de calcifications visibles.

De telles constatations permettent le diagnostic de sympathoblastome malin quoique par endroits l'aspect soit assez proche de ceux des ganglioneuromes jeunes. De toute façon en de nombreux points, des amas de cellules néoplasiques sont vus dans les vaisseaux ce qui indique que des métastases ont déjà dû se produire.

Les suites opératoires ont été extrêmement troublées : collapsus général, iléus intestinal qui cède à la prostigmine mais nécessite une aspiration continue ; désunion partielle de la plaie.

La radiothérapie est commencée le 8 février mais une semaine plus tard apparition d'hémorragies profuses et exitus le 15 février 1960.

Observation n° 14 (Service du Professeur JEUNE - n° 1798 P. U.).

F.... Chantal, née le 1^{er} novembre 1953. Hospitalisée le 2 février 1960 à l'âge de 6 ans et 3 mois.

— Pas d'antécédents héréditaires.

— La naissance a été normale ainsi que le développement mais l'enfant présente un certain retard intellectuel.

— En dehors des maladies contagieuses l'enfant a présenté 5 mois auparavant un zona cervicobrachial droit.

Depuis cette époque les parents ont remarqué une baisse de l'état général, une anorexie sans amaigrissement notable cependant.

Fin décembre apparaissent des douleurs du genou gauche de caractère nocturne au début sans modification de l'aspect des téguments et qui entraînent peu à peu une gêne à la marche.

L'enfant est vue par son médecin qui découvre une image radiologique latente du sommet du poumon droit.

A l'entrée : Poids : 19 kg — Température : 37,°6.

L'examen clinique montre une voussure thoracique locale, une légère dilatation veineuse, un comblement du creux sus-claviculaire droit par d'innombrables ganglions.

L'examen général est par ailleurs négatif. La tension artérielle est à 8 1/2. Il n'y a ni hépato ni splénomégalie. La palpation de l'abdomen est normale.

Les radiographies du squelette sont normales.

Les radiographies pulmonaires montrent une opacité triangulaire à bords nets du sommet droit.

Les tomographies révèlent l'existence d'adénopathies paratrachéales droites volumineuses comportant des calcifications, comprimant la bronche lobaire supérieure droite avec atélectasie du lobe supérieur droit et emphysème compensateur. La trachée est plutôt refoulée qu'attirée.

Ces adénopathies ont une allure tumorale et les calcifications seraient en faveur d'un sympathome.

Les examens de laboratoire :

— Cuti-réaction tuberculine positive (l'enfant a eu le B. C. G. en 1959).

— Vitesse de sédimentation à 55 %.

Hémogramme : G. R. : 3 720 000 ; Hb. 10,6 gr ;

G. B. : 10 200 (P. N. 59 ; P. E. 2 ; L. 20 ; M. M. 14 ; M. 5).

Le MYÉLOGRAMME, 7 février 1960 (D^r GERMAIN) :

« Sang médullaire peu riche ; nombreuses ombres nucléaires ; présence de cellules malignes de taille assez grande, à noyau de structure lymphoréticulaire ; ces éléments apparaissent isolés ou en amas, réalisant alors un aspect en rosette très évocateur. Une substance fibrillaire acidophile se trouve au centre des amas ou dissocie les cellules. »

Il s'agit d'un sympathoblastome métastatique.

Frottis de ponction d'une masse sus-claviculaire (7 février) :

Étalement peu dense mais composé en totalité de cellules malignes, isolées ou en amas ; gros écheveaux de substance fibrillaire.

On retrouve les mêmes cellules que celles notées dans la moelle.

Il peut s'agir, soit d'une métastase ganglionnaire du sympathoblastome, soit plutôt de la masse tumorale primitive elle-même.

Les radiographies du squelette sont normales.

L'enfant est traitée par radiothérapie 6 000 r en 3 champs du 10 février au 20 mars, (D^r BÉRAUD) par corticothérapie (Triamcinolone : 1 mg/kg) et par vitamine B. 12 (1 000 γ/j.).

La radiothérapie est bien supportée.

Les images ganglionnaires paratrachéales droites diminuent de volume, mais l'image atélectasique reste inchangée.

Le 16 avril l'enfant présente de façon intercurrente une pneumonie du lobe moyen qui se nettoie en 15 jours sous traitement antibiotique.

Le 7 juin un second myélogramme par ponction spinovertébrale montre un aspect identique au premier.

Le 15 juin malgré le nettoyage radiologique de la pneumopathie aiguë surajoutée

l'enfant reste fébrile, son état général s'altère, elle présente une anémie importante. L'image du sommet persiste inchangée.

L'enfant est rendue à sa famille en très mauvais état général.

Observation n° 15 (Clinique médicale infantile - Professeur BERNHEIM, Docteur LARBRE - n° 8026 C).

A..... Jean-Marc, né le 3 janvier 1959. Adressé le 5 février 1960 pour :

- un état fébrile à 38° - 39° qui dure depuis 15 jours ;
 - une tumeur frontopariétale apparue 15 jours auparavant, dont le volume a rapidement augmenté ;
 - une tumeur de la fosse iliaque gauche.
- Pas d'antécédents héréditaires, ni collatéraux.
- Pas d'affection particulière jusqu'à l'histoire actuelle.
- Naissance et développement normaux.

A l'entrée :

Nourrisson apparemment en excellent état mais qui présente :

- une température à 39° ;
- une tuméfaction molle de la fosse temporale droite ;
- une énorme tumeur profonde de l'hypochondre gauche, multinodulaire, dure, d'une hauteur d'un travers de main et dépassant la ligne médiane.

Le foie n'est pas perçu. Il n'y a pas d'adénopathie.

Le reste de l'examen clinique est normal.

La radiographie simple de l'abdomen montre une masse qui occupe l'hypochondre et le flanc gauche dont le pôle inférieur à contour arrondi très net se projette à la hauteur de L. 4 - L. 5, dont le pôle supérieur atteint la coupole diaphragmatique.

Le profil révèle que cette masse est postérieure.

Les radiographies du crâne montrent des images lacunaires de la voûte.

Hémogramme : G. R. : 2 580 000 ; Hb. 42 % ; V. G. 0,81 ;

G. B. : 30 800 (P. N. 29 ; L. 44 ; M. M. 5 ; M. 14 ; lymphocytes jeunes 2 ; myélocytes 2 ; cellules réticulaires 1 ; érythroblastes 3) ; plaquettes 113 000.

Devant ces données cliniques et biologiques, deux diagnostics peuvent être évoqués : une réticulose histio-monocytaire et surtout un sympathome embryonnaire avec métastase crânienne ; le petit contingent de cellules jeunes qui existe dans le sang périphérique ne pouvant être considéré, en raison du chiffre leucocytaire élevé, comme stigmate d'une hémopathie maligne.

Le MYÉLOGRAMME est alors pratiqué :

« Il montre un envahissement presque total par des éléments malins d'allure lymphoblastique souvent multivacuolés.

La taille de ces éléments, leur disposition éventuelle en amas, l'existence de formations fibrillaires éparses sur la lame font porter le diagnostic de sympathoblastome métastatique. »

L'enfant n'a pu être suivi, les parents l'ayant retiré après deux jours d'hospitalisation. Mais pronostic fatal à brève échéance.

Observation n° 16 (Clinique médicale infantile - Professeur BERNHEIM,
Docteur LARBRE - n° C 8234).

G.... Claude, né le 28 avril 1959. Adressé le 12 mars 1960 à l'âge de 10 mois pour une tuméfaction parotidienne gauche vraisemblablement maligne.

Cette tuméfaction est apparue trois semaines plus tôt sous la forme d'une petite tumeur prétragienne gauche dont le volume a rapidement augmenté.

Quelques jours plus tard s'installe une paralysie faciale gauche.

L'enfant est alors adressé dans le Service d'O. R. L. de Saint-Etienne, où une incision de la tumeur parotidienne aurait donné issue à un liquide hémorragique et puriforme.

— Pas d'antécédents héréditaires, ni collatéraux.

— Naissance et développement normaux.

A l'entrée :

L'enfant présente d'énormes tumeurs crânio-faciales fluctuantes, mollasses, recouvertes d'une circulation veineuse très importante, l'une volumineuse de la taille d'une énorme pomme au niveau de la région prétragienne gauche, l'autre au niveau de la région frontale droite, une troisième au niveau de la région occipitale droite.

Il présente également une grosse protrusion oculaire droite avec œdème palpébral.

Il existe un énorme encombrement pharyngé avec sécrétion purulente.

Le reste de l'examen est sans anomalie. En particulier le foie et la rate ne sont pas perçus, il n'y a pas d'adénopathies périphériques.

La radiographie pulmonaire montre des images de broncho-pneumonie.

Les radiographies du crâne : une image de raréfaction de la voûte et une disparition du contour des orbites.

Les radiographies des membres ne révèlent pas d'autre signe d'atteinte osseuse.

Hémogramme : G. R. : 3 210 000 ; Hb. 48 % ; V. G. 0,74 ;

G. B. : 12 700 (P. N. 63 ; P. E. 1 ; L. 17 ; M. M. 9 ; M. 8 ;
myélocytes 2).

Un MYÉLOGRAMME est alors pratiqué le 13 mars 1960 (D^r GERMAIN) :
« ponction au niveau d'une épineuse.

« Moelle plutôt riche sans envahissement par des cellules néoplasiques. »

Le diagnostic sera fait par la PONCTION-BIOPSIE d'une des masses tumorales du cuir chevelu qui montre des cellules lymphoïdes malignes isolées ou en amas et une substance fibrillaire intercellulaire.

Cet aspect cytologique permet de conclure à un sympathoblastome métastatique.

L'enfant reçut du cortancyl (10 mg/j.).

Il quitte le Service le 19 mars 1960 en très mauvais état général.

Observation n° 17 (Clinique médicale infantile - Professeur BERNHEIM,
Docteur LARBRE - n° C 9213).

G.... Sylvie, née le 2 février 1960. Hospitalisée le 7 novembre 1960 à l'âge de 9 mois pour hépato-splénomégalie d'apparition récente.

— Pas d'antécédents héréditaires, ni collatéraux.

— Naissance et développement normaux.

Trois semaines auparavant, l'enfant a présenté des vomissements sans troubles du transit. L'examen abdominal était alors normal. Mais une semaine plus tard, les parents s'aperçoivent d'une augmentation de volume de l'abdomen, l'enfant ne présentant alors aucun trouble fonctionnel en dehors d'une anorexie.

A l'entrée :

On note un très gros foie, assez dur, non bosselé et une masse de l'hypochondre gauche, dure, arrondie, séparée nettement du lobe gauche du foie donnant le contact lombaire et semblant être plus un gros rein qu'une rate. Le diagnostic de néphroblastome avec métastase hépatique est évoqué.

Examens de laboratoire.

- cytochimie urinaire normale ;
- urée sanguine à 0,28 g ;
- hémogramme : hématies 2 740 000 ; Hb. 56 % ; V. G. 1,02 ; leucocytes 7 000 (P. N. 50 ; P. E. 5 ; L. 26 ; M. M. 7 ; M. 12).

Sur les radiographies du squelette on ne trouve pas de métastase.

L'U. I. V. montre un pyélogramme gauche refoulé vers le bas dont les calices supérieurs et moyens sont mal visibles.

Un **MYÉLOGRAMME** est pratiqué le 10 novembre 1960 (D^r GERMAIN) :

« Grains médullaires riches. Série érythroblastique abondante avec important trouble de l'hémoglobinisation. Mégacaryocytes normaux. Pas de cellules anormales en particulier pas de cellules métastatiques. »

A l'intervention on découvre, une énorme tumeur surrénale gauche du volume d'une tête de fœtus. Cette masse est enlevée et présente à la section un aspect très hémorragique.

A l'examen anatomo-pathologique : La tumeur est le siège sur la plupart des fragments d'une nécrose importante masquant la structure. Cependant dans les zones conservées on reconnaît entre de fines cloisons conjonctives des cellules rondes lymphocytoïdes et de plus grandes cellules à noyau clair circonscrivant des formations fibrillaires. L'ensemble réalise un aspect en « rosette » caractéristique du sympathome embryonnaire.

L'enfant n'a pas été revu depuis.

Observation n° 18 (Service du Professeur MONNET - n° 9337).

M.... Jacques, né le 20 juillet 1959. Adressé le 29 décembre 1960 à l'âge de 17 mois pour état fébrile, polynucléose, hépatomégalie suspecte.

- Pas d'antécédents héréditaires, ni collatéraux.
- Naissance et développement normaux.
- Aucun antécédent pathologique notable.

L'histoire actuelle a débuté le 7 décembre par un tableau de bronchite avec toux et fièvre à 39°.

Ultérieurement l'enfant a présenté à trois reprises des épisodes hyperthermiques, une baisse progressive de l'état général avec anorexie, pâleur.

Il est alors hospitalisé au Creusot où l'on découvre une hépatomégalie.

Sur l'U. I. V. on constate l'existence d'une masse très importante refoulant le rein en bas et en dehors, comportant à sa partie externe des calcifications en assez larges nébuleuses faisant suspecter un sympathoblastome.

A l'entrée :

Enfant pâle, mais en assez bon état général. Il présente une température à 38° ; des râles bronchiques prédominant à gauche ; un énorme foie d'un travers de main avec dans la zone paramédiane droite une masse plus saillante qui se prolonge à gauche par un lobe très hypertrophié atteignant les fausses côtes gauches à l'aplomb de la ligne mamelonnaire.

Les radiographies du crâne et du squelette ne montrent pas d'images métastatiques.

Divers examens de laboratoire sont pratiqués :

- Albuminurie : 0,60 gr/l ;
- Prothrombine : 48 % ;
- Glycémie : 1,09 gr/l ;
- Tests hépatiques : GROS 1,7 cm³ ; MAC LAGAN 11.6 U ; floculation+++ ; HANGER ++ ;
- Hémogramme : hématies 3 030 000 ; Hb. 6 gr ; leucocytes 8 000
(P. N. 46 ; L. 27 ; M. M. 13 ; M. 15 ; métamyélocytes : 1.)

Un MYÉLOGRAMME est pratiqué le 4 janvier 1961 (D^r GERMAIN) :

« Envahissement médullaire pratiquement total par des cellules rondes, de taille moyenne d'allure lymphoblastique.

« La présence de substance fibrillaire et de formations en rosettes permet d'affirmer la métastase de sympathoblastome. »

Evolution.

Malgré l'altération des tests hépatiques et l'abaissement du taux de prothrombine une radiothérapie prudente est effectuée ainsi qu'un traitement avec vitamine B. 12 (1 000 γ/j) et cortancyl (2 mg/kg).

L'enfant a été rendu à sa famille le 2 février 1961.

Il est décédé à son domicile un mois après sa sortie.

Observation n° 19 (Service du Professeur JEUNE - n° 3160 M).

B.... Robert, né le 17 juillet 1959. Hospitalisé le 12 janvier 1961 à l'âge de 1 an 1/2 pour polycorie hépatique possible.

- Pas d'antécédents héréditaires, ni collatéraux.
- Naissance et développement normaux — aucun passé pathologique.

Le 23 décembre, l'enfant présente un malaise et tombe de sa chaise. Depuis cette date l'enfant pleure toutes les nuits et n'a plus d'appétit.

Devant la découverte d'une hépatomégalie l'enfant est hospitalisé en clinique où l'on fait les constatations suivantes : abdomen volumineux et très gros foie, pas de splénomégalie, tension artérielle 14,5, anémie à 3 620 000 G. R., hyperglycémie provoquée montrant une courbe aplatie (0,56 ; 0,59 ; 0,68 ; 0,69 ; 0,66), cholestérolémie à 2,15 gr, lipidémie à 7,50 gr, enfin U. I. V. considérée comme normale.

A l'entrée : Température : 38°,5 — Poids : 12,500 kg — Taille : 85 cm.

Bel enfant qui semble œdématisé.

L'examen de l'abdomen révèle une grosse masse abdominale envahissant l'hypocondre droit, dépassant la ligne ombilicale, atteignant la fosse iliaque droite, dure, rénitente, sans irrégularité, douloureuse à la palpation, ne donnant pas le contact lombaire.

La rate n'est pas perçue.

Le reste de l'examen est négatif en dehors d'une pâleur assez marquée. La tension artérielle est à 12,5 cm/Hg.

D'emblée on écarte le diagnostic de polycorie ; le faciès n'est pas souffié, il n'y a pas de retard de taille, l'hépatomégalie est mal supportée, l'enfant ne sent pas l'acétone. Enfin l'U. I. V. pratiquée antérieurement montre un refoulement du rein droit et de l'uretère vers la droite par une masse supra-rénale.

Tout ceci oriente vers le diagnostic de sympathome à forme de Pepper.

Le surlendemain de son arrivée, l'enfant présente une ecchymose des deux paupières.

Les radiographies du crâne et du squelette sont normales.

Les radiographies abdominales sans préparation et les tomographies lombaires ne permettent pas de voir de calcifications au niveau de la tumeur.

Examens de laboratoire.

Glycémie à 0,90 gr/l.

Urines normales.

Hélogramme : hématies 3 000 000 (érythroblastes 5 % ; anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie très marquée) ; Hb. 8,1 gr ; leucocytes 8 000 (P. N. 69 ; L. 8 ; M. M. 5 ; M. 18) ; plaquettes 188 000.

L'électrophorèse montre une légère élévation des alpha 2 globulines.

Les tests hépatiques sont normaux.

Un MYÉLOGRAMME est pratiqué le 14 janvier 1961 (D^r GERMAIN) :

« Envahissement total par des cellules malignes de taille variable, d'allure réticulaire ou lymphoblastique. Substance fibrillaire intercellulaire. Il s'agit de métastases médullaires de sympathoblastome ».

Un traitement par radiothérapie (100 r par jour en deux champs alternés), par cortancyl (2 mg/kg) et vitamine B. 12 est institué le 17 janvier.

Le 20 janvier l'hélogramme révèle une anémie à 2 200 000 G. R. Le même jour apparaît une paralysie du III^e gauche et une ascite. L'état général s'aggrave.

Le 25 janvier malgré trois transfusions l'anémie s'accuse (1 610 000 G. R.) et devant un état général très précaire les parents décident d'emmener leur enfant.

Observation n° 20 (Service du Professeur BERTOYE - n° 1703 C).

C..... Pierre, né le 30 septembre 1956. Hospitalisé le 9 avril 1961 à l'âge de 4 ans 1/2.

- Antécédents : parents issus de cousins germains,
- Naissance (3,100 kg) et développement normaux.
- A l'âge de 7 mois, hospitalisation pour un épisode diarrhéique (E. E. C. S., 111 B. 4) et à 8 mois 1/2 pour un état fébrile de cause O. R. L. et un rachitisme important.

Le 15 mars 1961, l'enfant présente des douleurs articulaires de l'épaule gauche et du genou droit. Devant une V. S. à 50 % il est traité pour un rhumatisme articulaire aigu par cortancyl et pénicilline ; les douleurs disparaissent mais la température reste subfébrile. Début avril apparaissent des céphalées frontales, quelques vomissements et surtout un amaigrissement important.

A l'entrée : Poids : 12,800 kg — Taille : 98 cm — Température : 38°.

A l'examen, l'enfant frappe par sa cachexie et par une pâleur diaphane sans ictère, évoquant une hémopathie. La tension artérielle est à 10,5 cm/Hg. Le reste de l'examen est normal ; en particulier il n'y a ni adénopathies, ni splénomégalie et l'enfant n'a jamais présenté d'hémorragie. Devant l'état général, les douleurs pseudo-rhumatismales et les céphalées, on pense à une dissémination osseuse d'une tumeur maligne.

Examens de laboratoire.

- Cuti-réaction tuberculique négative ; V. S. à 68 % ; cytochimie urinaire normale ;
- Fond d'œil normal ; liquide céphalorachidien normal ;
- Fibrinogène 8,85 gr/l ; anticorps streptococciques : A. S. K. 20 fois le taux normal ; A. S. L. 160 U. ; A. H. — de 5 000 U ;
- Sérodiagnostic T. A. B. et Malte : négatifs ;
- Hémogramme : G. R. 3 530 000 ; Hb. 8,9 gr ;
G. B. 5 800 (P. N. 49 ; P. E. 1 ; L. 40 ; M. M. 8 ; M. 2) ;
plaquettes 279 000.

Le MYÉLOGRAMME pratiqué le 12 avril 1961 (D^r GERMAIN) fait le diagnostic :

« Ponction sternale. On retire difficilement une goutte de suc médullaire. Envahissement pratiquement total par des cellules malignes : cellules arrondies de taille variable à noyau volumineux, d'aspect lymphoréticulaire. Ces cellules sont parfois en amas et il existe une substance fibrillaire qui s'insinue entre elles. Il s'agit de métastases de sympathoblastome ».

Le bilan radiologique ne permet pas de mettre en évidence la tumeur mère. L'U. I. V. avec coupe tomographique montre des reins normaux, non refoulés. On ne voit pas de calcification abdominale. Les radiographies du squelette ne permettent que de suspecter une petite zone d'ostéolyse à la partie supérieure de l'humérus gauche. Les radiographies du crâne révèlent un aspect un peu mité de l'ensemble de la voûte crânienne.

L'enfant est traité par cortancyl (2 mg/kg), l'état général reste très précaire lorsqu'à la demande de sa famille, l'enfant lui est rendu le 24 avril.

Observation n° 21 (Service du Professeur MONNET - n° 653).

B.... Franck, né le 2 juin 1960. Adressé le 30 octobre 1961 à l'âge de 16 mois, par le Service d'Ophtalmologie de l'hôpital de l'Antiquaille.

- Pas d'antécédents héréditaires ni collatéraux.
- Naissance et développement normaux.
- Pas d'antécédents pathologiques notables.

Le 15 septembre 1961, assez brutalement apparaît une tuméfaction de l'arcade sourcilière gauche qui augmente rapidement de volume. L'enfant est alors hospitalisé

en Ophtalmologie où l'on fait les constatations suivantes : masse aplatie, dure, de la taille d'une prune, occupant le tiers externe du sourcil gauche et se prolongeant dans l'orbite, refoulant, le globe oculaire. Cette masse est adhérente aux plans profonds, elle est indolore. Il existe une ecchymose ancienne de la paupière supérieure gauche. Enfin, on découvre une masse de l'hypochondre gauche.

A l'entrée :

La tumeur de l'hypochondre gauche simule une grosse rate, son contour inférieur est arrondi, elle occupe tout l'hypochondre gauche jusqu'à hauteur de l'ombilic. Le reste de l'examen clinique est normal.

Les clichés radiologiques montrent :

- au niveau du crâne une distension des sutures et une destruction de la paroi orbitaire externe gauche par ostéolyse ;
- au niveau de l'abdomen, l'absence de calcifications anormales ;
- au niveau du thorax, un médiastin un peu large avec débord du côté droit. Le reste du squelette est normal.

Hémogramme : G. R. 3 640 000 ; Hb. 11,3 g ;

G. B. 5 600 (P. N. 51 ; L. 30 ; M. M. 2 ; M. 17) ;

plaquettes 420 000.

MYÉLOGRAMME du 30 octobre 1961 (D^r GERMAIN) :

« Moelle spinovertébrale riche. Composition sensiblement normale. Il n'a pas été vu de cellules métastatiques ».

Ponction de la tumeur orbitaire le 3 novembre 1961 (D^r GERMAIN) : on retire une petite quantité de suc hémorragique. La plupart des cellules du frottis sont très altérées. En fin d'étalement amas de cellules malignes à noyau de type réticulaire. Au sein de ces amas, il paraît exister un peu de substance fibrillaire.

Le 8 novembre, la masse tumorale de l'hypochondre gauche est ponctionnée à son tour. Le suc tumoral retiré est constitué en totalité par des cellules néoplasiques souvent réduites à leur noyau qui est de structure finement réticulaire. Les éléments néoplasiques sont parfois groupés en amas et il existe une substance fibrillaire, acide, entre les cellules dans certains amas.

La ponction a porté, soit dans la tumeur elle-même qui serait alors un sympathoblastome, soit dans une rate envahie par la diffusion tumorale.

L'enfant est traité par radiothérapie orbitaire (1 300 r., à gauche, 1 100 r. à droite), et abdominale (600 r.) (D^r BÉRAUD), par vitamine B₁₂ (1000 γ /j.), par cortancyl (7 mg/kg).

L'évolution est gravissime : extension des tumeurs orbitaires avec exorbitisme bilatéral qui entraîne une énucléation, apparition d'une formation tumorale volumineuse au niveau du maxillaire inférieure gauche. L'enfant quitte le Service le 12 décembre 1961 en très mauvais état. On apprend son décès en janvier 1962.

Observation n° 22 (Clinique médicale infantile - Professeur BERNHEIM, Docteur LARBRE - n° F 5214).

D..... Madeleine, née le 3 mai 1954. Hospitalisée le 19 février 1962 à l'âge de 7 ans et 10 mois pour une image radiologique latéro-trachéale gauche.

- Pas d'antécédents héréditaires, ni collatéraux.
- Aucune affection pathologique personnelle.

En février 1961, découverte d'une cuti-réaction tuberculinique positive qui fait porter le diagnostic de primo-infection tuberculeuse. La radioscopie pratiquée alors est normale.

En juin 1961, à l'occasion d'une radioscopie systématique, on découvre une image para-trachéale gauche. L'enfant part en préventorium où est institué un traitement anti-bacillaire. L'état général est bon, l'enfant grossit de 5 kg en 7 mois. L'image pulmonaire persistant des tomographies sont pratiquées le 24 novembre, puis le 24 janvier : pas de modification de l'image.

A l'entrée : Excellent état général. L'examen clinique est sans anomalie.

Plusieurs cuti-réactions tuberculiniques sont négatives ; la V. S. est à 10 %.

Hémogramme : G. R. : 3 900 000 ; Hb. 84 % ; V. G. 1,07 ;

G. B. : 5 000 (P. N. 58 ; L. 20 ; M. M. 11 ; L. 11).

L'examen radiologique (tomographie face et profil, opacification de l'œsophage) permet de préciser qu'il existe dans la partie supérieure gauche du médiastin une masse qui refoule l'œsophage sur la droite, qui est située sur un plan postérieur au plan bronchique, refoulant la plèvre, et se raccordant à la colonne en pente douce.

Différentes hypothèses sont avancées : tumeur dysembryoplasique du médiastin, kyste du canal thoracique.

MYÉLOGRAMME du 24 février 1962 (D^r GERMAIN) :

« Sang médullaire comportant un contingent monocytaire abondant, assez jeune, mais sans atypie notable. Les érythroblastes présentent au niveau de leur noyau de petits troubles de la chromatine de type macroblastique. »

L'enfant est opérée le 6 avril 1962 (Service du D^r MICHAUD) : « Tumeur dure, blanchâtre ; peu vasculaire, surtout diffuse. C'est plus une coulée qu'une tumeur sur le flanc gauche de la colonne, refoulant l'œsophage mais respectant l'aorte. Elle s'étend de la première vertèbre dorsale à la septième. Devant l'impossibilité de trouver un plan de clivage on se contente de faire une biopsie... »

Examen anatomo-pathologique : tumeur d'origine nerveuse avec grandes cellules ganglionnaires dans un stroma neurofibromateux avec des aspects de neurite et cellules schwanniennes. La tumeur n'est qu'imparfaitement différenciée avec par places des amas de cellules rondes du type sympathicoblastome ; ganglioneurome immature de malignité intermédiaire.

La radiothérapie est commencée peu de temps après l'intervention. L'enfant quitte le Service le 19 novembre 1962, le traitement étant poursuivi à titre ambulatoire.

On a des nouvelles de l'enfant en juillet 1963 : la tumeur n'a pas disparu mais paraît stable comme un ganglioneurome de type adulte. L'état général est excellent deux ans après le début de l'affection.

Observation n° 23 (Clinique médicale infantile - Professeur BERNHEIM, Docteur LARBRE - n° G 5953).

B.... Michel, né le 27 août 1953. Hospitalisé le 22 mars 1962 à l'âge de 8 ans.

— Pas d'antécédents héréditaires, ni collatéraux.

— Naissance et développement normaux.

— Pas d'antécédents personnels.

En août 1961, l'enfant présente pendant 15 jours des douleurs de la cuisse droite.

En janvier 1962, des signes d'arthrite de la hanche gauche avec une V. S. à 35 %, mais une fibrinémie normale. Il est traité par pénicilline et corticothérapie. Les signes fonctionnels disparaissent, mais début février se manifestent des lombalgies très vives qui motivent l'hospitalisation à Montélimar, où l'on note : une hanche gauche bloquée, une atrophie musculaire du membre inférieur gauche, tandis qu'apparaissent des douleurs osseuses généralisées. La V. S. est à 90 %. Un traitement par corticoïdes et pénicilline pendant 1 mois puis par sels d'or n'entraîne que peu d'amélioration.

A l'entrée :

L'enfant se plaint de douleurs au niveau de la cuisse droite, de la fosse iliaque droite, et de la région lombaire. Il est pâle, présente une température à 38°,5.

A l'examen, on note :

- une légère défense abdominale surtout au niveau de la fosse iliaque droite où il semble exister une douleur élective au point de Mac Burney. Le signe de Blomberg est positif. ;
- un point douloureux précis dans l'angle costo-lombaire droit ;
- une douleur à la pression de la tête fémorale droite et à la flexion forcée de la cuisse droite sur l'abdomen. Le toucher rectal est très douloureux surtout à droite. Le reste de l'examen est normal.

Devant ce tableau clinique sont évoqués différents diagnostics : appendicite rétro-coecale, abcès sous-phrénique, néo-formation profonde.

Examens de laboratoire :

V. S. 65 % ; fibrinogène 9,2 gr ; électrophorèse : augmentation des alpha 1 et 2 globulines.

Hémogramme : G. R. 3 090 000 ; Hb. 7,7 g ;

G. B. 4 000 (P. N. 67 ; L. 20 ; M. M. 13).

Le 24 mars 1962 est pratiqué un MYÉLOGRAMME (D^r GERMAIN) :

« Présence de cellules malignes isolées ou en amas de 20 à 30 cellules avec substance fibrillaire acidophile entre-elles ; sympathoblastome métastatique. »

Le bilan radiologique pratiqué le même jour objective :

- des métastases osseuses généralisées (crâne, bassin, vertèbres) sous forme d'images microlacunaires ;
- de fines calcifications se projetant au niveau de l'angle costo-lombaire droit sur les radiographies abdominales ;
- un refoulement du rein droit qui a pivoté sur son axe sur les clichés urographiques.

L'enfant est traité par endoxan (50 mg/j./20 j.), hydrocortisone (100 mg/j.), vitamine B. 12 (1 000 γ/j.).

L'évolution est satisfaisante. Deux nouveaux myélogrammes n'ont pas permis de trouver la présence de cellules malignes.

L'enfant quitte le Service le 29 mai 1962 avec un traitement par hydrocortisone et endoxan.

Le 21 juin 1962, le myélogramme présente un aspect identique à celui du 24 mars. En juillet les douleurs réapparaissent parfois très intenses. Par la suite apparaissent des épisodes de rétention urinaire, une atrophie optique droite, une anesthésie de la

cuisse droite et assez brutalement en septembre 1963 une brusque augmentation de volume du sympathome abdominal qui occupe tout le flanc droit.

Nous avons appris le décès de l'enfant en décembre 1963.

Observation n° 24 (Clinique médicale infantile - Professeur BERNHEIM, Docteur LARBRE - n° C 11 559).

R..... Odile, née le 8 janvier 1962. Hospitalisée le 2 septembre 1962 à l'âge de 8 mois pour une masse abdominale suspecte, découverte récemment à l'occasion d'un épisode fébrile avec diarrhée.

— Naissance (3,450 kg) et développement normaux.

— Aucun antécédents particuliers.

A l'entrée : Poids : 8,050 kg.

L'état général est parfaitement conservé. La tumeur du volume d'une orange est de siège sus-pubien médian. Son pôle supérieur remonte au-dessus de l'ombilic. Ses contours sont bien perçus. Elle est dure, fixe, et son point de départ est probablement profond.

Le reste de l'examen est sans anomalie.

Les radiographies de l'abdomen sans préparation confirment la position sous-ombilicale de la tumeur. On ne voit pas de calcifications. L'U. I. V. révèle un écartement des uretères inférieurs. La morphologie pyélocalicielle est normale.

Hémogramme : G. R. 4 300 000 ; Hb. 12 gr ;

G. B. 8 100 (P. N. 39 ; L. 58 ; M. 3).

MYÉLOGRAMME du 5 septembre 1962 (D^r RENDU) :

« Moelle riche. Lymphocytose. »

L'enfant est opérée le 8 septembre 1962 (D^r JAUBERT DE BEAUJEU) : tumeur de gros volume, sous-péritonéale refoulant le sigmoïde et les vaisseaux à droite. Elle semble à contenu liquide. Ouverture du péritoine. Clivage assez facile de la lésion en liant à la partie inférieure deux pédicules vasculaires en avant du sacrum. A la partie supérieure le clivage est plus difficile et ce n'est qu'après l'ablation de la tumeur que l'on peut achever l'ablation de petites masses restant au contact du péritoine et des vaisseaux.

Examen anatomo-pathologique (D^r LARBRE) : « tous les fragments examinés ont la même structure histologique : la tumeur est constituée par des massifs bourrés de cellules homogènes et arrondies à gros noyau plein. Les massifs cellulaires comportent en leur centre ou à leur périphérie des formations fibrillaires éosinophiles réalisant l'aspect en cocarde. Il s'agit certainement d'un sympathoblastome. »

La radiothérapie a été commencée peu après l'intervention (1 000 r, en septembre et octobre 1962) suivie d'une deuxième série d'irradiation (2 750 r en janvier et février 1963) (Centre Léon BÉRARD - D^r PAPILLON).

L'enfant est revue en consultation le 22 juin 1963 : état général excellent, examen sans anomalie.

Observation n° 25 (Service du Professeur BERTOYE - n° B 3528 C).

G..... Sylvie, née le 16 janvier 1962. Hospitalisée le 22 septembre 1962 à l'âge de 8 mois.

— Pas d'antécédents héréditaires.

— Première enfant dont la naissance et le développement psychomoteur ont été normaux et qui n'a présenté aucune affection particulière.

Le 15 septembre, assez brutalement l'enfant paraît souffrir et en quelques jours apparaissent une constipation, une anorexie et une parésie des membres inférieurs.

A l'entrée : Poids : 6,650 kg — Température : 37°,7.

L'examen révèle une parésie des membres inférieurs ; les réflexes ostéo-tendineux sont obtenus. Le reste de l'examen clinique est normal.

On pratique immédiatement un électromyogramme qui montre une excellente réponse faradique de tous les muscles des membres inférieurs et une ponction lombaire qui révèle une dissociation albumino-cytologique. Le diagnostic de compression médullaire s'impose donc chez cet enfant qui ne présente pas de syndrome infectieux et dont les cuti-réactions tuberculiniques sont négatives.

Les radiographies et tomographies pulmonaires (face et profil) objectivent une image tumorale, oblongue du médiastin postérieur, se projetant de face entre D. 4 et D. 10, paramédiane gauche ; un écartement important des arcs postérieurs des 6^e et 7^e côtes gauches qui sont érodées. Ces constatations permettent d'affirmer l'origine nerveuse de cette tumeur.

Les radiographies du crâne et du squelette sont normales.

L'enfant est opérée le 26 septembre 1962 (D^r DE ROUGEMONT) : « Laminectomie portant sur quatre vertèbres. On tombe sur une grosse tumeur épidurale occupant la face dorsale de l'étui dural et se prolongeant de chaque côté. La lésion est lardacée et montre des traces hémorragiques anciennes. On réalise l'ablation de la portion dorsale de cette lésion sans pouvoir prétendre à une exérèse complète en raison de la pénétration de la tumeur par les trous de conjugaison... »

Examen anatomo-pathologique (D^r TOMMASI) : « tumeur maligne extrêmement cellulaire, riche en nécrose et occupant tous les prélèvements adressés ; elle est composée de cellules à noyau arrondi d'aspect lymphoïde ou lymphoblastique mais qui sont disposées sur un fond fibrillaire éosinophile nettement distinct des travées conjonctives qui parcourent la tumeur. L'aspect est celui d'un sympathome sympatho-blastique infiltrant le tissu épidural ».

MYÉLOGRAMME du 6 octobre 1962 (D^r GERMAIN) :

« Ponction sternale. Moelle riche. Prédominance d'éléments granuleux jeunes. Mégacaryocytes normaux. Pas vu de cellules métastatiques ».

L'enfant a été traité par radiothérapie (3 300 r en deux champs et 22 séances) (D^r BÉRAUD) et vitamine B. 12 (1 000 γ /j.).

Le 3 novembre, les clichés pulmonaires révèlent l'apparition d'une calcification arrondie de deux cm de diamètre au niveau de la tumeur.

L'enfant quitte le Service le 24 novembre 1962, l'état général est excellent mais la paraplégie a très peu régressé.

Le 18 juin 1963, l'enfant est revue après 9 mois d'évolution. L'état général est excellent, l'enfant se tient debout et commence à marcher.

Les clichés pulmonaires ne révèlent pas de récidence locale de la tumeur.

Observation n° 26 (Clinique médicale infantile - Professeur BERNHEIM, Docteur LARBRE - n° 5280 C).

B.... Thierry, né le 3 septembre 1956. Hospitalisé le 7 juin 1963 à l'âge de 6 ans et 8 mois. pour suspicion de rhumatisme articulaire aigu.

- Pas d'antécédents héréditaires, ni collatéraux.
- Naissance et développement normaux.
- Dans les antécédents de l'enfant, on relève : — de nombreuses rhino-pharyngites et une dilatation des bronches découverte en mai 1961 pour laquelle l'enfant a été hospitalisé à la clinique médicale infantile.

En mai 1963, peu de temps après une angine, des douleurs se manifestent au niveau de la hanche gauche accompagnées d'un état fébrile. Depuis cette époque les douleurs persistent entraînant peu à peu une gêne à la marche. Plus récemment apparaissent une baisse de l'état général avec anorexie, amaigrissement, pâleur et des lombalgies. La fièvre persiste aux alentours de 38°.

A l'entrée :

L'examen montre une limitation douloureuse des mouvements de la hanche gauche, une atrophie de deux cm de la cuisse gauche, une discrète splénomégalie, quelques adénopathies cervicales, une tension artérielle à 9 cm/Hg.

Examens de laboratoire :

V. S. 60 % ; fibrinogène 7,2 gr ; anticorps streptococciques : A. S. L. 700 U. - A. S. K. taux normal - A. H. 6 700 U. ; électrophorèse : augmentation des alpha et beta globulines ;

Hémogramme : G. R. 3 950 000 ; Hb. 11,4 gr (71 %) ; V. G. 0,89 ;

G. B. 8 900 (P. N. 58 ; L. 24 ; M. M. 8 ; M. 10).

Le MYÉLOGRAMME pratiqué le 10 juin 1963 (D^r GERMAIN) :

« Ponction spino-vertébrale. On retire difficilement du suc médullaire qui renferme des grains minuscules. Le frottis est très riche. Nette plasmocytose. Très nombreux mégacaryocytes et amas plaquettaires volumineux. Surtout il existe des cellules malignes volontiers groupées en amas et entourées d'une substance fibrillaire faiblement acidophile.

On peut affirmer la métastase de sympathoblastome dans une moelle d'irritation paranéoplasique. »

Le bilan radiologique révèle une nette décalcification de la partie sus-cotyloïdienne de l'aile iliaque gauche, l'absence de toutes calcifications paravertébrales, un urogramme normal.

Un deuxième myélogramme est pratiqué le 17 juin 1963 : « Ponction sternale. La densité cellulaire est plus faible que sur le précédent myélogramme. Il existe un contingent important d'éléments atypiques, de taille variable, à noyau réticulaire, ainsi que de nombreux noyaux nus analogues. La substance fibrillaire est beaucoup moins abondante. Compte tenu du myélogramme précédent, on maintient le diagnostic de sympathoblastome métastatique. »

L'enfant est traité par endoxan (2 mg/j.) et cortancyl (2,5 mg/j.).

Le 28 juin, réapparition des douleurs lombaires et à l'examen, asymétrie des réflexes rotuliens. Le bilan radiologique n'apporte pas de nouveaux éléments, la ponction lombaire est normale.

Le 2 juillet, les douleurs du membre inférieur droit deviennent très vives. A l'examen le tableau séméiologique est celui d'une paraplégie flasque prédominant à droite : hypotonie, impossibilité de la marche, abolition des réflexes tendineux, pas de signe de Babinski. Il existe de plus des troubles sensitifs à la partie antérieure de la jambe droite. En somme tableau de la queue de cheval supérieure et moyenne respectant les rameaux sacrés inférieurs.

Le nouveau bilan radiologique objective une accentuation de la décalcification des ailes iliaques et des ailerons sacrés, de discrètes modifications, de la structure des corps vertébraux des deuxième et quatrième vertèbres lombaires, un refoulement possible du rein droit en dehors sans calcifications visibles à ce niveau.

La radiothérapie est instituée (2 000 r sur le rachis lombaire, 1 500 r sur la région iliaque et coxofémorale gauche) (Centre L. BÉRARD, Dr PAPILLON).

Le 15 septembre 1963, l'état neurologique est stationnaire, mais on note l'apparition d'une exophtalmie débutante de l'œil droit.

Le **dosage d'acide vanil-mandélique urinaire** confirme le diagnostic de sympathoblastome : élimination 31,2 mg/24 h. (taux normaux : 0,7 à 6,8 mg/24 h, moyenne 4, écart type 1,5).

L'enfant a été perdu de vue depuis cette date.

Observation n° 27 (Clinique médicale infantile - Professeur BERNHEIM, Docteur LARBRE - n° C 12 796).

D..... Marie-Pierre, née le 19 avril 1963. Hospitalisée le 21 juin 1963 à l'âge de 2 mois pour une hépato-splénomégalie.

- Ancécédents : tuberculose pulmonaire chez la mère 10 ans auparavant et primo-infection bacillaire récente chez le frère de l'enfant.
- Naissance normale (3,100 kg).

Depuis sa naissance l'enfant présente une toux pénible surtout au moment de la prise des biberons (sans fausse route cependant) mais la courbe de poids est régulièrement croissante.

A l'entrée : Poids : 5,080 kg — Etat général excellent.

L'examen découvre au moins une tumeur abdominale occupant l'abdomen d'un flanc à l'autre. Cette masse est très dure, régulière, son bord inférieur est tranchant. Le reste de l'examen est normal, la tension artérielle est à 10 cm/Hg.

La radiographie abdominale sans préparation n'objective que l'hépatomégalie. Sur l'U. I. V. avec coupes tomographiques (Dr DEFRENNE) : rein droit très abaissé sur certains clichés, paraissant surmonté d'une image ovoïde à grand axe vertical dont le bord droit régulier est bien visible. Cette masse ovoïde paraît indépendante du gros foie lui-même. Pas de calcifications visibles à son niveau.

Les différents examens de laboratoire pratiqués (glycémie, cholestérol, électrophorèse, B. W., Test de Nelson) sont normaux.

Hémogramme : G. R. 3 050 000 ; Hb. 11,2 (70 %) ; V. G. 1,14.

G. B. 4 400 (P. N. 43 ; P. E. 3 ; L. 42 ; M. M. 4 ; M. 8).

MYÉLOGRAMME (Dr GERMAIN) :

« Moelle très lymphocytaire de densité cellulaire normale, sans cellules malignes. »

LAPARATOMIE exploratrice (D^r JAUBERT DE BEAUJEU) : « ... très gros foie, pâle, dur, truffé de lésions plus denses qui évoquent bien un envahissement métastatique total. ... Rein normal mais très abaissé, refoulé par une masse de la grosseur d'une noix de consistance un peu élastique ... Cette masse paraît enlevable, se clive bien, mais on ne voit pas ses attaches vasculaires profondes ; donc étant donné l'état du foie il n'y a pas d'intérêt à l'enlever... »

Examen anatomo-pathologique (D^r FEROLDI) des prélèvements de métastases hépatiques : les deux fragments sont envahis par une tumeur constituée de cellules de petite taille ayant un noyau très dense, riche en chromatine parfois nucléolé. Protoplasme acidophile peu abondant. Ces cellules sont groupées en petites nappes ou en amas alvéolaires séparés les uns des autres par des vaisseaux dilatés et des capillaires. Il a été constaté un aspect en rosette caractéristique. Il s'agit d'un sympathome sympathoblastique.

L'enfant a été traité par radiothérapie (1 500 r), (D^r PAPILLON), cortancyl (1 mg/kg) vitamine B. 12 (1 000 γ /j.), puis endoxan (8 mg/kg/j.) pendant 8 jours.

L'enfant a été rendue à sa famille le 21 septembre en excellent état général.

Le 28 novembre après cinq mois d'évolution : état général eutrophique, le foie déborde de deux travers de doigt, la tension artérielle est à 11 cm/Hg, l'hémogramme montre une légère anémie à 3 420 000 GR.

Le MYÉLOGRAMME (D^r GERMAIN) :

« Ponction spino-vertébrale. Nombreux grains qui comportent un tissu cellulo-graisseux abondant. Le tissu hématopoïétique est quantitativement diminué mais sa composition est peu modifiée ; érythroblastose assez importante (32 %) sans troubles de maturation. Nombreux mégacaryocytes. Pas vu de cellules néoplastiques.

Une deuxième série de radiothérapie est entreprise, au terme de laquelle l'enfant a quitté le Service en excellent état.

Observation n° 28 (Service du Professeur BERTOYE - n° 4069).

S.... Nadine, née le 25 février 1963. Hospitalisée le 17 juillet 1963 à l'âge de 4 mois 1/2.

— Pas d'antécédents héréditaires.

— Première enfant. Naissance (3,100 kg) et développement normaux.

Début juin l'enfant présente une rhino-pharyngite à l'occasion de laquelle est découverte une masse abdominale dans le flanc gauche. Devant une albuminurie à 0,80 gr/l. le diagnostic de gros rein est évoqué et une U. I. V. est pratiquée (D^r DEFRENNE) : « il existe une masse volumineuse rétropéritonéale refoulant le rein gauche en haut et en dehors ainsi que l'uretère qui décrit une courbe, il existe au sein de cette masse des calcifications signant le sympathome ».

A l'entrée :

Bon état général. La tumeur abdominale occupe pratiquement toute la fosse iliaque gauche remontant jusqu'au rebord costal. L'examen clinique est par ailleurs normal.

Les radiographies du crâne et du squelette ne montrent pas de métastases osseuses.

Examens de laboratoire :

- Urines : traces d'albumine ;
- **A. V. M. urinaire** : 180 mg/l, soit 27 mg/24 H.
- Hémogramme : G. R. 3 720 000 ; Hb. 9,7 ;
G. B. 9 400 (P. N. 29 ; P. E. 1 ; L. 46 ; M. M. 10 ; M. 14).

MYÉLOGRAMME du 22 juillet 1963 (D^r RENDU) :

« Moelle riche. Envahissement à 70 % par des éléments lymphoïdes et lymphoblastiques. »

L'enfant est opérée le 26 juillet 1963 (D^r JAUBERT DE BEAUJEU) : ... Enorme tumeur occupant toute la partie gauche de l'abdomen, refoulant à droite le colon descendant, à gauche l'uretère et le pédicule lombo-ovarien. Consistance rénitente, sillonnée de gros vaisseaux ... Les vaisseaux aortiques et iliaques primitifs sont englobés dans la tumeur. On hésite à enlever la tumeur. On essaie de la ponctionner mais cette ponction entraîne l'évacuation de tissus nécrotiques. Le contenu est vidé, ce qui permet de disséquer l'implantation de la tumeur... On est obligé de lier la veine iliaque gauche. On enlève la majeure partie de la tumeur mais on est obligé d'en laisser des fragments autour des vaisseaux iliaques ...

L'examen anatomo-pathologique montre qu'il s'agit d'un sympathome sympathogonique.

Trois jours après l'intervention on constate une chute de l'A. V. M. urinaire (0,75 mg/24 H.).

Un nouveau myélogramme est pratiqué le 22 août 1963 (D^r GERMAIN) : « Très fort contingent lymphocytaire et lymphoblastique. Il s'agit d'éléments d'aspect peu modifié à part une chromatine un peu pâteuse. Cet aspect médullaire ne peut être interprété comme manifestation d'un envahissement métastatique par un sympathoblastome, les éléments lymphocytaires étant pour la plupart des formes adultes de petite taille ; il n'y a ni formations en rosette, ni substance fibrillaire. »

Secondairement l'enfant a été traité par radiothérapie (3 000 r) et cortancyl (1,5 mg/kg).

L'évolution a été satisfaisante, l'A. V. M. urinaire s'est maintenu à un taux physiologique (1,05 mg/24 H, le 10 octobre 1963). Le myélogramme du 27 septembre 1963 est normal.

L'enfant quitte le Service le 12 octobre 1963.

Elle a été revue le 17 novembre 1963, l'examen est normal.

Observation n° 29 (Clinique médicale infantile - Professeur BERNHEIM, Docteur LARBRE).

D..... Véronique, née le 12 juin 1961. Hospitalisée le 29 août 1963 à l'âge de 26 mois.

- Pas d'antécédents particuliers.
- Naissance et développement normaux.

En juin 1963 apparaissent une baisse de l'état général (anorexie, poids stationnaire), de vagues douleurs abdominales. On constate alors l'existence d'une hépatomégalie et d'une masse lombaire droite.

A l'entrée : Assez bon état général — Poids : 12,250 kg.

L'enfant présente un gros foie dur, débordant de trois travers de doigt avec un

nodule très nettement perçu à droite, une tumeur arrondie, bosselée, dure, sous-hépatique, donnant le contact lombaire. La tension artérielle est à 12,5 cm/Hg. Le reste de l'examen est normal.

Le taux de prothrombine est à 88 %. Les tests hépatiques sont normaux.

Hémogramme : G. R. 3 830 000 ; Hb. 12,8 g ;

G. B. 4 400 (P. N. 58 ; P. B. 1 ; L. 31 ; M. 9 ; Plasmocytes 1).

Radiographie pulmonaire normale ainsi que la radiographie simple de l'abdomen qui ne permet pas d'apercevoir de calcifications.

L'U. I. V. relève un écartement en dehors du rein droit.

MYÉLOGRAMME du 31 août 1963 (D^r GERMAIN) :

« Moelle riche. Erythroblastose. Plasmocytose. Eosinophilie irrégulièrement répartie. Aspect de moelle d'irritation. Pas de cellules métastatiques ».

L'enfant est opérée le 6 septembre 1963 (D^r DAUDET) : « ... Tumeur pararénale du volume d'un gros pamplemousse... Il existe deux métastases hépatiques palpables ... La tumeur englobe complètement la veine cave et se poursuit vers la gauche. Il existe de très nombreux ganglions latéoaortiques. La moindre tentative de libération est très hémorragique. On se contente de faire une biopsie qui entraîne une hémorragie importante ... »

Examen anatomo-pathologique (D^r LARBRE) : « Le tissu est en partie nécrotique. En plusieurs points cependant on reconnaît nettement les cellules néoplasiques ; et les formations en rosette permettent d'affirmer le sympathoblastome. »

L'enfant a été traitée par cortancyl (2 mg/kg) et endoxan (4 mg/kg).

L'évolution a été marquée par une hémorragie importante au niveau de la plaie d'incision, hémorragie qui a obligé d'interrompre la radiothérapie entreprise.

Le **MYÉLOGRAMME** de contrôle a été pratiqué le 18 septembre 1963 (D^r GERMAIN) : « **Suc médullaire avec grains de très petite taille, Frottis très riche. Série érythroblastique abondante avec nombreux éléments basophiles et proérythroblastes. Présence de plusieurs éléments multinuclées (5 à 10 noyaux). Ces noyaux de structure réticulaire sont tassés dans un cytoplasme fortement basophile, il s'agit certainement d'éléments métastatiques sans que l'on puisse reconnaître leur origine sympathoblastique** ».

L'enfant quitte le Service le 22 octobre 1963 en assez bon état général. Nous avons appris son décès le 15 janvier 1964.

Observation n° 30 (Clinique médicale infantile - Professeur BERNHEIM, Docteur LARBRE).

C..... Josette, née le 18 septembre 1958. Adressée le 12 septembre 1963 à l'âge de 5 ans par le Service de Chirurgie du Docteur MICHAUD où l'enfant a été opérée d'un sympathome thoracique le 29 août 1963.

— Pas d'antécédents héréditaires ni collatéraux.

— Naissance et développement normaux.

A son arrivée dans le Service de Chirurgie l'enfant présente un bon état général (poids 14,500 kg). L'examen montre une assez nette scoliose dorsale à concavité gauche, une tension artérielle à 11 cm/Hg. Le reste de l'examen clinique est normal.

Les radiographies et tomographies pulmonaires révèlent une image tumorale volumineuse, arrondie, rétrocardiaque, siégeant dans le médiastin postérieur, sans calcifications visibles à son niveau.

Hémogramme : G. R. 3 720 000 ; Hb. 11 gr ; V. G. 0,93 ;

G. B. 9 000 (P. N. 60 ; P. B. 1 ; L. 22 ; M. M. 10 ; M. 7).

A. V. M. urinaire : 27,9 mg/24 H. (N. : 4 mg $\pm$ 3/24 H.).

L'enfant est opérée le 29 août 1963 (D^r MARET) : « ... La tumeur est volumineuse, du volume d'un pamplemousse, dure. Elle présente un gros lacis vasculaire à sa surface, elle adhère au flanc latéral de la colonne... Exérèse de la tumeur et secondairement d'un prolongement au niveau d'un trou de conjugaison ... »

Examen anatome-pathologique : tumeur d'origine nerveuse. On trouve une zone correspondant à ce qu'on a l'habitude de voir dans un sympathome adulte mais on trouve de nombreuses flaqes plus ou moins bien enkystées de tissu de type sympathoblastique avec nombreuses zones nécrotiques et nombreux points calcifiés. Les cellules nerveuses embryonnaires laissent une fâcheuse impression de malignité : sympathome intermédiaire.

MYÉLOGRAMME du 9 septembre 1963 (D^r GERMAIN) :

« Ponction sternale, os mou. On retire difficilement des grains volumineux, blanchâtres, qui s'écrasent mal sur la lame. Les frottis ne comportent aucun élément hématopoïétique mais seulement des amas de substance fibrillaire, acidophile. Au sein de ces amas, on distingue des noyaux de petite taille aux contours très flous. Les cellules ne sont pas individualisables. La ponction médullaire a porté au sein d'une zone tumorale en nécrobiose. La tumeur initiale est probablement un sympathoblastome, en raison de la constatation de l'abondante substance fibrillaire, mais l'altération des cellules ne permet pas un diagnostic plus affirmatif.

Les suites opératoires sont relativement bonnes. A l'entrée à la clinique médicale infantile, l'examen note une discrète hépatomégalie, une tension artérielle à 12 cm/Hg. Pas de signes cliniques ni radiologiques de métastases osseuses ou pulmonaires.

L'hémogramme est normal, le taux d'acide vanil-mandélique urinaire est de 46 mg/24 H. (16 septembre 1963).

Un deuxième myélogramme est pratiqué le 16 septembre 1963 (D^r GERMAIN) :

« Ponction sternale. Frottis riche. Très nombreuses cellules malignes entourées d'une substance fibrillaire abondante. On retrouve donc sur ce myélogramme l'aspect typique de sympathoblastome métastatique ».

L'enfant est traitée par cortancyl (2,5 mg/kg), puis endoxan (6 mg/kg).

Le 7 novembre 1963, l'enfant est revue, l'état général est bon, l'examen clinique est normal ainsi que le cliché pulmonaire.

CHAPITRE II

ÉTUDE CLINIQUE

I. — GÉNÉRALITÉS

A. CLASSIFICATION.

Il semble à l'heure actuelle admis par tous les auteurs de langue française d'utiliser le terme de sympathome embryonnaire proposé par PICK et repris par AZELAIS et PEYRON. Cependant couramment et indifféremment on parle de sympathome ou de sympathoblastome sans vouloir attacher à ce dernier terme un caractère histologique particulier, mais peut-être parce qu'il traduit mieux le caractère malin de ces tumeurs. Celles-ci sont constituées de cellules immatures et selon la prédominance et le degré de différenciation des éléments qui la composent, on distinguera les sympathomes sympathogoniques ou sympathogoniomes, les sympathomes sympathoblastiques ou sympathoblastomes, enfin les sympathomes gangliocellulaires ou ganglioneuroblastomes (parfois appelés encore ganglioneuromes jeunes) où voisinent des éléments différenciés et indifférenciés.

Par contre, les tumeurs de cellules matures différenciées ou ganglioneuromes sont toujours des tumeurs bénignes et ne rentrent pas dans le cadre des sympathomes.

Les auteurs anglo-saxons utilisent pour désigner les sympathomes le terme de neuroblastome qui peut prêter à confusion si on le rapproche du neuroblaste, cellule primitive de tout le système nerveux et non particulièrement du système sympathique.

Quoi qu'il en soit, nous utiliserons indifféremment les termes de sympathomes embryonnaires (S. E.), de sympathomes et de sympathoblastomes.

B. — RAPPEL EMBRYOLOGIQUE.

L'embryologie permet de comprendre la topographie des sympathomes embryonnaires et leur place dans le cadre des tumeurs malignes.

Au moment où la gouttière nerveuse se referme pour constituer le tube neural, certaines cellules s'en détachent pour former les crêtes ganglionnaires. Ces dernières donnent naissance aux ganglions rachidiens, aux ganglions sympathiques et aux paraganglions. De l'ébauche ganglionnaire primitive essaient des groupes de cellules qui se disposent de chaque côté de la chorde dorsale pour créer la chaîne sympathique latérovertébrale. Celle-ci se complète par un essaimage cellulaire à l'origine des ganglions préviscéraux, viscéraux et intra-muraux.

La surrénale quant à elle se forme en trois étapes :

— Du 21^e au 25^e jours apparaît l'ébauche de la corticale aux dépens de l'épithélium coelomique qui forme un épaississement mésodermique à la face interne du corps de Wolf. ;

— Un peu plus tard naît l'ébauche médullaire à partir d'un amas cellulaire paraganglionnaire qui constituera par ailleurs le ganglion semi-lunaire ;

— Vers le 40^e jour, les deux ébauches jusque là séparées se réunissent, les cellules paraganglionnaires pénétrant dans l'ébauche mésodermique.

Parallèlement à la différenciation de la médullaire, on voit à un certain moment se détacher du système nerveux sympathique d'autres cellules caractérisées par la même affinité tinctoriale : ce sont les cellules chromaffines qui vont former les paraganglions préaortiques, abdominaux, pararénaux, le corpuscule carotidien, l'organe de Zuckerkandl. Ces paranglions sont donc formés de cellules adrénalinogènes comme la surrénale, leur différenciation a précédé celle de la surrénale et normalement ils disparaissent presque tous à la naissance.

Un certain nombre d'auteurs (GOORMAGHTIGH en particulier) pensent que des éléments indifférenciés peuvent persister jusqu'à la puberté dans ces différents paraganglions et dans la surrénale. Certains étendent cette notion à l'ensemble du système sympathique. Ceci tendrait à expliquer la plus grande fréquence du sympathome chez l'enfant.

Ainsi les paraganglions et le système sympathique proviennent d'une même lignée cellulaire dont le neuroblaste est le chef de file au niveau des crêtes ganglionnaires. Les sympathogonies lui succèdent. Ce sont des cellules lymphocytoïdes qui se groupent volontiers en capsules ou en rosettes. Elles donnent naissance essentiellement à deux lignées cellulaires :

— D'une part les sympathoblastes, éléments de plus grande taille qui aboutiront aux sympathocytes adultes caractérisés par l'apparition de corps de Nissl et de fibrilles intracellulaires ;

— D'autre part les phéochromoblastes puis les phéochromocytes doués d'une action adrénalinogène.

II. — FRÉQUENCE ET LOCALISATIONS

Il est difficile de se faire une idée exacte de la fréquence absolue des sympathomes. En 1953, PHILLIPS estime à plus de 600 les cas publiés. En 1955, BACHMANN en dénombre 650. Parmi les travaux d'ensemble récents, il faut citer ceux de BODIAN (1959) qui a rapporté 129 cas vérifiés et ceux de DARGEON (1960) qui a étudié 108 cas.

Le sympathome embryonnaire est avant tout une tumeur de l'enfant. La moyenne d'âge des cas cités par OBERKIRSCHER (1953) est de 4 ans, 3 mois. BACHMANN en 1955 sur 434 cas en retrouve 80 % avant 4 ans, 35 % avant 1 an. BODIAN en 1959, sur 106 cas en observe 82 % avant 4 ans dont 40 % chez le nourrisson. Pour BAMBERGER et SCHWEISGUTH 75 % des cas sont rencontrés avant 4 ans. Dans notre statistique de 30 cas, l'âge moyen est de 32 mois. 19 de nos petits malades ont moins de 4 ans, 14 moins de 2 ans. Il existe dans la littérature d'assez nombreux cas de sympathomes congénitaux ; BACHMANN en dénombrerait 66 cas en 1955.

Ainsi, le sympathome est avant tout une tumeur de l'enfant jeune et ceci peut-être un argument, comme le souligne BOCQUET, en faveur d'un processus dysembryoplasique dont la malignité se révèle plus ou moins tardivement.

Les deux sexes semblent touchés avec une égale fréquence.

Dans la pathologie tumorale de l'enfant les sympathoblastomes, de l'avis général, se placent au second rang de fréquence, derrière les néphroblastomes.

LOCALISATIONS.

La répartition du système sympathique dans l'organisme explique l'ubiquité des sympathomes. Cependant, certaines localisations occupent une place prépondérante.

— **Les sympathomes abdominaux** représentent la localisation la plus fréquente : 2/3 des cas pour WILLIS, 69 % des cas pour BODIAN. Nous en avons trouvé 19 sur nos 30 cas.

Tous les auteurs s'accordent pour reconnaître la particulière fréquence de la localisation surrénale (75 % des cas). En fait, il est bien souvent difficile d'affirmer le siège initial de la tumeur et la conception de tumeur développée dans l'espace rétropéritonéal semble mieux correspondre à la réalité des faits, que cette tumeur prenne naissance au niveau de la surrénale, au niveau des plexus profonds abdominaux ou au niveau de l'organe de Zuckerkandl.

— **Les sympathomes thoraciques** viennent en deuxième position. Ils se développent le plus souvent aux dépens de la chaîne et des ganglions sympathiques. Ils sont donc rétro-pleuraux, latéro-vertébraux avec souvent un prolongement intrarachidien. L'existence des plexus viscéraux explique les rares localisations dans le médiastin antérieur (SAILER, RAVAUULT, BRUN et GUINET).

La fréquence exacte des sympathomes thoraciques est difficile à préciser : 7 % pour WITTENBORG, 10 % pour FARBER. Nous en avons trouvé 6 sur 30 cas. Il est intéressant de noter leur fréquence par rapport aux tumeurs nerveuses du médiastin : 40 % pour SAUVEGRAIN ; pour GALY, TOURAINE et BRUNE les tumeurs sympathiques malignes représentent chez l'enfant 40 % des tumeurs nerveuses et 100 % avant deux ans.

— **Les sympathomes cervico-céphaliques** ont une topographie là encore calquée sur celle du système sympathique. Ils naissent de la chaîne et des ganglions sympathiques en particulier du ganglion cervical supérieur, du corpuscule carotidien, du ganglion de GASSER.

— **Les autres localisations** sont plus rares. Elles correspondent à des formes viscérales : intestin, utérus ou à des formes superficielles sous-cutanées. Elles peuvent prêter à discussion quant à leur caractère primitif.

III. — RAPPEL CLINIQUE

Les S. E. sont caractérisées par la précocité et la diffusion des métastases. La clinique est donc infiniment variée et trompeuse car les S. E. de l'enfant prennent avec une grande fréquence une symptomatologie d'emprunt et par là peuvent être à l'origine de nombreuses erreurs de diagnostic.

A. LES PREMIÈRES MANIFESTATIONS CLINIQUES.

Comme dans toutes tumeurs malignes elles sont très polymorphes, quelles soient dues à la tumeur mère ou aux métastases. Il faut insister sur la latence habituelle de la tumeur primitive qui peut acquérir un volume important avant d'attirer l'attention.

1° L'apparition d'une tumeur.

Elle représente classiquement le mode de début le plus fréquent (40 à 65 % des cas selon les auteurs).

— C'est le plus souvent une tumeur abdominale.

Les parents ont parfois leur attention attirée par l'existence d'une masse abdominale anormale mais assez souvent c'est l'augmentation de volume de l'abdomen qui les inquiète (obs. 17). Cette augmentation de volume peut-être constatée dès la naissance, pouvant même être une cause de dystocie (WRIGHT). Assez souvent la tumeur est découverte à l'occasion d'une affection concomitante (obs. 28). Mais plus fréquemment c'est à l'occasion d'autres symptômes de l'affection qu'un examen soigneux permet de la percevoir (obs. 9, 24, 27, 29).

— DELMOTE signale comme premier symptôme la possibilité de tumeur fessière, extension d'une tumeur du petit bassin.

— La localisation cervicale quoique moins fréquente attire plus précocement l'attention des parents comme dans l'une de nos observations (obs. 16).

— Il en est de même des localisations nodulaires sous-cutanées qui ont été le premier symptôme dans une de nos observations (obs. 4) ainsi que des adénopathies qui représentent un mode de début peu fréquent (obs. 6, 9) ; elles sont en général isolées, parfois multiples.

2° **Les douleurs.**

Elles sont très souvent un des premiers symptômes.

— Ce sont soit des douleurs abdominales pouvant revêtir tous les types et qui font bien souvent découvrir la tumeur abdominale, comme l'illustrent deux de nos observations (obs. 12, 29). Elles peuvent être très intenses, simulant l'appendicite (CHARAGNE et notre obs. 23).

— Beaucoup plus fréquentes sont les douleurs de type osseux. Nous les avons retrouvées dans 7 de nos cas (obs. 6, 8, 10, 14, 20, 23, 26). Elles siègent volontiers au niveau des membres inférieurs et du rachis. Elles sont sourdes, lancinantes ou vives. Dans un de nos cas elles étaient électivement nocturnes. Elles entraînent parfois une gêne fonctionnelle.

Assez souvent elles ont un caractère poly-arthralgique et, lorsqu'elles s'associent à une hyperthermie, elles évoquent au premier chef le rhumatisme articulaire aigu (obs. 10, 12, 20, 23).

Dans d'autres cas leur caractère localisé à un segment osseux para-articulaire évoque le diagnostic d'arthrite aiguë ou d'ostéomyélite.

3° **L'altération de l'état général.**

Classiquement l'état général est parfaitement conservé malgré le volume de la tumeur et la dissémination des métastases.

Cependant il est des cas où l'altération de l'état général est précoce. L'anémie en particulier est fréquente et la pâleur de ces enfants oriente bien souvent vers une hémopathie maligne.

L'amaigrissement va souvent de pair. Il est fréquemment noté dans les observations. Nous l'avons nous-mêmes relevé quatre fois (obs. 5, 7, 11, 20).

La fièvre est souvent l'un des premiers signes (obs. 2, 12, 15, 18). Elle peut revêtir tous les types. Dans un de nos cas (obs. 2) elle avait un type ondulant et, associée à une tumeur prise au début pour une splénomégalie, elle avait conduit le médecin à porter un diagnostic de mélitococcie.

4° **Les troubles digestifs.**

Ils sont le plus souvent d'une grande banalité, mais leur persistance finit par inquiéter les parents.

Il peut s'agir d'une constipation opiniâtre (obs. 13, 25), de vomissements, et d'anoréxie (obs. 5, 12).

5° **Les manifestations neurologiques.**

Elles sont relativement rares comme signe de début. Cependant dans quatre de nos cas elles ont ouvert la scène clinique (obs. 1, 2, 13, 25). Il peut s'agir d'une paraplégie ou d'une parésie, parfois d'un tableau d'hypertension intracrânienne.

6° **Les signes oculaires.**

Ils sont rares au début de l'affection mais particulièrement évocateurs quand ils existent souvent sous forme d'une exophtalmie uni ou bilatérale. L'apparition d'une ecchymose palpébrale isolée est parfois notée en dehors de tout traumatisme caractérisé.

7° **Les manifestations médiastino-pulmonaires.**

Elles sont peu fréquentes. Les S. E. thoraciques, étant localisés presque uniquement au médiastin postérieur donnent rarement naissance au développement de grands syndromes médiastinaux.

Par contre les adénopathies médiastinales peuvent se traduire par des troubles de compression.

Les sympathomes thoraciques sont ainsi volontiers découverts à l'occasion d'examens systématiques (obs. 22).

8° **Les manifestations cutanées.**

Il peut s'agir de dissémination sous-cutanée massive qui caractérise les sympathomes congénitaux dont KAPLAN en 1953 a retrouvé 14 cas dans la littérature.

On a signalé par ailleurs des érythèmes de types variés, des lésions eczématiformes, des manifestations urticariennes. Dans notre statistique, nous avons observé en tant que signe précoce : une urticaire associée à des œdèmes (obs. 1), un zona cervico-brachial symptomatique d'un S. E. thoracique (obs. 14).

L'analyse de ces données cliniques initiales nous amène à souligner deux ordres de fait :

— Les différents symptômes que nous venons de rappeler se groupent volontiers pour former des tableaux cliniques plus ou moins riches sans qu'on puisse parler de tableaux évocateurs ;

— La latence des sympathomes est souvent remarquable et la tumeur n'est parfois découverte qu'à l'occasion d'un examen systématique (obs. 28).

On conçoit ainsi la difficulté d'un diagnostic précoce qui reposera en premier lieu sur les résultats du bilan clinique et radiologique du petit malade.

B. LES DONNÉES DE L'EXAMEN CLINIQUE ET RADIOLOGIQUE.

1° La tumeur primitive.

Trois localisations résument la quasi totalité des observations.

Nous les envisageront brièvement l'une après l'autre.

a) Les tumeurs abdominales.

Ce sont les plus fréquentes et la richesse de leur symptomatologie est fonction de leur développement.

A l'examen on peut noter d'emblée une voussure importante de la paroi de l'abdomen et une circulation collatérale plus ou moins développée.

La palpation, souvent gênée par la distension abdominale permet de découvrir une tumeur, de volume variable, parfois toute petite et difficile à découvrir ou à l'opposé énorme, déformant l'abdomen. Cette tumeur est en général lisse, de consistance ferme, mais elle peut être bosselée. Elle est indolente et classiquement mobilisable transversalement mais non verticalement.

Ses limites sont plus ou moins nettes. On perçoit assez bien son bord externe et son bord inférieur, mais la limite interne est imprécise et le pôle supérieur se perd souvent sous les fausses côtes.

Les S. E. abdominaux siègent fréquemment au niveau des hypochondres et peuvent simuler, à droite un gros foie, à gauche une splénomégalie. Dans certains cas, ils apparaissent plus médian, para-vertébraux ou épigastriques, parfois même ils sont bilatéraux.

Le fait qu'ils donnent assez souvent le contact lombaire peut orienter vers un gros rein, en particulier vers un néphroblastome dont on connaît la plus grande fréquence chez l'enfant. Mais la tumeur de Wilms s'accompagne, dans 10 à 15 % des cas, d'hématuries qui sont exceptionnelles dans le sympathome.

On pourra aussi penser à d'autres tumeurs rétropéritonéales plus rares : — dysembryomes qui sont en général plus volumineux,

plus globuleux, — sarcomes, — tumeurs de la cortico-surrénale qui s'accompagnent le plus souvent de signes endocriniens. Mais l'on connaît des sympathomes à forme hypertensive, et dans l'un des cas publiés par P. MONNET, nous relevons une augmentation de l'élimination urinaire des 17 céstostéroïdes et un hirsutisme (obs. 1).

La notion de cette tumeur abdominale conduit évidemment à un bilan radiologique qui peut fournir des renseignements de la plus haute importance.

La radiographie de l'abdomen sans préparation peut montrer l'ombre tumorale, et surtout un signe capital, l'existence de calcifications intratumorales. Elles sont fréquentes. Les auteurs, anglosaxons ont insisté sur leur importance diagnostique. Elles sont signalées par de très nombreux auteurs, en particulier par ROCHER, VILLEY, BÉRAUD, WYATT et FARBER (6 fois sur 34 cas). POORE et DOCKERTY estiment que les calcifications sont visibles dans 25 % des cas, SCHERMANN et LÉANING évaluent leur fréquence à 45 %, KINCAID (1957) à 40 %. Parmi nos 19 sympathomes abdominaux 11 présentent des calcifications (obs. 1, 2, 5, 6, 9, 11, 12, 13, 18, 23, 28) ; dans 8 cas la tumeur était perceptible à la palpation, dans les 3 autres cas, la tumeur n'était visible que radiologiquement.

Ces calcifications sont en général fines, ponctuées et en amas, demandant à être recherchées soigneusement. Mais elles peuvent être plus grosses et facilement repérables.

Elles facilitent beaucoup le diagnostic car peu d'autres tumeurs abdominales de l'enfant ont tendance à se calcifier. Cependant elles ne sont pas pathognomoniques. Elles ont pu être observées dans les tumeurs de Wilms (Cline et Scatchard), mais LEFEBVRE et SCHWEISGUTH, étudiant, 60 cas de néphroblastome n'ont retrouvé aucune calcification. On peut également les observer quelquefois dans les cortico-surrénalomes malins, les kystes dermoïdes, le rein polykystique. On connaît les calcifications spléniques de la maladie de Cooley. Citons également pour mémoire l'éventualité de calculs stercoraux, de lithiase vésiculaire ou rénale, de calcifications ganglionnaires. Dans la plupart des cas le contexte et l'aspect radiologique ne laissent pas persister le doute très longtemps.

L'U. I. V. avec coupes tomographiques apporte des

précisions essentielles. Très souvent elle montre un déplacement du rein. Nous avons retrouvé 15 fois ce déplacement dans nos 19 observations de tumeur abdominale. Le plus souvent l'excrétion et la morphologie pyélocalicielle sont normales. En général le rein est dévié en dehors et vers le bas. Il existe parfois en plus une rotation. Lorsque la tumeur siège plus bas, les uretères peuvent être déviés, écartés de l'axe vertébral, comprimés et cette compression peut entraîner une hydronéphrose comme le rapporte DELMOTÉ.

Ces images sont différentes de celles que donne le néphroblastome dans lequel la morphologie pyélocalicielle est modifiée. Cependant il est des cas où les caractères de ces deux tumeurs ne sont pas aussi tranchés. Par ailleurs POORE et DOCKERTY ont rapporté des sympathomes dont le point de départ était intrarénal et BOCQUET a constaté l'existence de métastases intrarénales. Ces cas sont rarissimes.

Les autres examens radiologiques ont moins d'intérêt.

Le transit et le lavement baryté peuvent objectiver un déplacement des organes péritumoraux et préciser ainsi l'emplacement de la tumeur avant l'intervention (obs. 24).

Le rétropneumopéritoine peut compléter ce bilan radiologique, mais certains auteurs, OBERKIRSHER en particulier, ont souligné son danger dans une tumeur très richement vascularisée comme le sympathome.

b) Les tumeurs médiastinales.

Nous avons vu qu'étant donné leur position latéro-vertébrale, elles donnaient rarement lieu à des signes de compression médiastinale. Cependant il est classique de décrire une toux rauque, fréquente, tenace, parfois une dyspnée avec tirage, des douleurs radiculaires, un syndrome de Cl. Bernard - Horner (Schweisguth), ces signes correspondant à des sympathomes déjà évolués. Par contre elles ont assez fréquemment une expression neurologique, donnant un syndrome de compression médullaire avec dissociation albumino-cytologique dans le L. C. R. Plusieurs observations en sont rapportées dans la littérature (CAPALDINI, KUIRIN, ROGET). Deux de nos six sympathomes thoraciques présentaient de tels troubles (obs. 3, 25). Dans ces cas, la tumeur dite tumeur en sablier, a un prolongement intrarachidien qui envahit de proche en proche la dure-mère.

Mais ces tumeurs sont volontiers muettes cliniquement d'où l'intérêt des examens radiologiques.

Elles sont d'ailleurs, souvent une découverte d'examen systématique au cours d'une quelconque affection et SCHWEIS-GUTH insiste sur cette éventualité (19 cas sur 50) ; il en est ainsi dans une de nos 6 observations de sympathome thoracique (obs. 22). Partant, elles auront un meilleur pronostic car la tumeur est alors de volume encore réduit.

Les radiographies et les tomographies pulmonaires de face et de profil montrent en général l'ombre tumorale siégeant dans une des deux gouttières para-vertébrales, débordant parfois la ligne médiane. Cette masse est arrondie ou ovalaire à grand axe vertical. Ses contours sont assez flous. A son niveau les arcs costaux postérieurs sont souvent érodés (obs. 3, 25). Les films centrés sur les trous de conjugaison peuvent montrer un élargissement de ceux-ci.

La présence de calcifications intratumorales radiologiquement visibles semble peu fréquente. Dans une de nos observations (obs. 14) il existait des calcifications médiastinales mais elles semblaient se trouver au niveau d'adénopathies métastatiques. Dans un autre cas (obs. 25), nous avons vu apparaître sous radiothérapie une calcification au sein de la tumeur.

En dehors de très rares cas de sympathome du médiastin antérieur, décrits d'ailleurs pour la plupart chez l'adulte (SAILER, RAVALT et Coll.) le problème se résume à celui du diagnostic d'une tumeur du médiastin postérieur, c'est-à-dire essentiellement au diagnostic d'une tumeur nerveuse. Avant deux ans, tous les auteurs sont d'accord pour admettre que les sympathomes en résument à eux seuls la totalité. Après deux ans et en l'absence de signes osseux ou neurologiques, on pourra espérer qu'il s'agisse d'un schwannome, d'une ganglioneurome ou d'une tumeur non nerveuse et exceptionnelle : kyste du canal thoracique, goître plongeant à développement postérieur, tumeur dysembryoplasique.

En fait, les examens complémentaires, l'anatomo-pathologie et l'intervention confirmeront le plus souvent la nature sympathique de la tumeur.

c) **Les tumeurs cervicales.**

Leur fréquence est moindre, encore que certains auteurs (BOCQUET) les placent avant les tumeurs médiastinales.

La tumeur n'est souvent décelée que lorsqu'elle déforme la face latérale du cou ou le creux sus-claviculaire. Elle peut siéger à n'importe quelle hauteur. Elle semble assez souvent fixée aux plans profonds. Elle est souvent environnée de nodules sans qu'on puisse affirmer s'il s'agit d'adénopathies satellites ou de prolongements de la tumeur primitive. Il en était ainsi dans notre observation 14.

La radiographie apporte peu de renseignements. On n'a jamais signalé la présence de calcifications. Par contre la ponction-biopsie est facilement praticable à ce niveau.

d) **Les autres localisations** du sympathome, toutes rares, ne présentent pas de signes cliniques particuliers ; leur symptomatologie étant faite de signes d'emprunt. On a décrit des sympathomes dont la localisation primitive était gastrique, intestinale, génitale.

2° **Les métastases.**

Si certaines formes de sympathomes ne se manifestent au début que par une tumeur isolée, d'autres, et ce sont les plus fréquentes (60 % environ) s'accompagnent, dès le premier examen ou dans les jours suivants, d'un certain nombre de métastases qu'un examen complet doit s'efforcer de dépister, en raison de leur intérêt diagnostique et pronostique.

Leur évolution est capricieuse. Elles progressent en général par poussées successives. Mais il est des cas, rares il est vrai, où l'on a observé leur régression définitive.

Tous les organes peuvent être atteints, mais deux localisations sont plus fréquentes : le foie et les os.

a) **Les métastases hépatiques.**

C'est à la suite de la constatation de ces métastases hépatiques que PEPPER a décrit en 1901 le syndrome qui porte son nom.

L'atteinte hépatique est relativement fréquente. Cinq de nos 30 observations en font mention. Elle peut être constatée avant l'apparition de la tumeur, posant alors le problème d'une hépato-mégalie isolée.

Elle apparaît souvent en même temps que la tumeur.

Le foie est fréquemment très volumineux, lisse ou bosselé. Il n'y a classiquement ni ascite, ni ictère, sauf dans le cas parti-

culier d'une compression du pédicule hépatique par une adénopathie.

b) **Les métastases osseuses.**

Elles sont très fréquentes. De nombreux travaux leur ont été consacrés parmi lesquels nous citerons ceux de WYATT et FARBER, de LEFEBVRE, la thèse de BOLZE.

Les auteurs ne sont pas d'accord quant à leur fréquence : 30 % pour certains, 100 % pour TIDSWELL. Nous les avons trouvées dans 23 de nos observations.

Elles peuvent être localisées à un territoire osseux mais souvent elles sont multiples ; CHRISTIAENS a décrit une véritable ostéose cancéreuse diffuse.

Contrairement à l'opinion de WYATT et FARBER, de LADD et GROSS, pour lesquels le métacarpe, le métartarse et les phalanges sont respectés et qui voient là un signe différentiel avec les atteintes osseuses des leucoses, elles peuvent atteindre tous les os du squelette. VILLEY, STARZT et ABRAMS cités par CHARAGNE, MONNET (obs. 1) ont rapporté des atteintes métastatiques des phalanges et des métacarpiens. Mais il est certain qu'il existe des localisations électives : crâne, ceintures pelvienne et scapulaire, métaphyse proximale des os longs.

Les métastases osseuses ont souvent, particulièrement au niveau des membres et du rachis, une traduction fonctionnelle essentiellement douloureuse, les douleurs pouvant revêtir tous les types comme nous l'avons vu précédemment. Exceptionnellement elles peuvent être à l'origine de fractures pathologiques.

Leur aspect radiologique a bien été précisé par LEFEBVRE. Dans un premier stade on constate un soulèvement du périoste puis apparaît, en regard, une ostéoporose ponctuée, discrète, floconneuse. Les taches d'ostéolyse s'élargissent en géodes de quelques millimètres de diamètre, l'ensemble donnant, surtout au niveau de la voûte crânienne, un aspect « mangé des mites ». Par la suite des travées de condensation osseuse entourent les géodes. Les processus d'ostéolyse l'emportent donc en règle sur les processus d'ostéogénèse.

Cependant on a constaté l'existence de spicules osseux se détachant de la corticale et dans notre observation 1, il y avait une véritable ostéopétrose au niveau des os de l'avant-bras et du sternum.

Au niveau des vertèbres l'atteinte se fait souvent par contiguïté avec la tumeur pouvant entraîner des tassements vertébraux.

Les métastases crâniennes méritent une étude particulière car elles sont souvent caractéristiques. Nous leur rattacherons les signes oculaires.

— **Les localisations osseuses** proprement dites sont particulièrement fréquentes au niveau de la calotte crânienne où il faut les rechercher systématiquement. Elles sont parfois l'origine de nodules tumoraux sous-périostés, uniques ou multiples, qui augmentent rapidement de volume. De consistance dure au début ces tuméfactions se ramolissent et deviennent fluctuantes. Elles adhèrent au plan profond. Leur aspect radiologique est variable, mais le plus souvent, on note en regard, une image lacunaire ostéolytique. Il existe également des atteintes beaucoup plus diffuses réalisant l'aspect « mité » sans traduction clinique. En dehors de l'atteinte de la calotte crânienne on connaît les localisations au niveau des os de la face, en particulier des maxillaires. L'un de nos malades (obs. 11) présentait une telle atteinte du maxillaire inférieur déformant la joue avec une ulcération de la muqueuse gingivale au niveau de laquelle a pu être pratiquée une biopsie qui a confirmé le diagnostic.

Enfin, signalons l'existence possible d'une disjonction des sutures en rapport avec un syndrome d'hypertension intracrânienne (obs. 8).

— **Les signes oculaires** apparaissent fréquemment au cours de l'évolution : 26 % des cas pour BACHMANN, 6 cas parmi nos 30 observations (obs. 6, 8, 12, 16, 19, 21).

Il existe volontiers un rapport étroit entre les signes oculaires et les métastases osseuses crâniennes et l'on comprend facilement qu'une atteinte de l'étage moyen du crâne diffuse vers les cavités orbitaires. D'autre part, on observe souvent un nodule métastatique au niveau des parois de l'orbite (obs. 21). Néanmoins il arrive qu'aucune lésion osseuse ne soit visible sur les clichés.

Ces signes oculaires se résument essentiellement à l'ecchymose palpébrale et à l'exophtalmie, la première précédant le plus souvent l'apparition de la seconde.

Ces signes peuvent être bilatéraux. Lorsqu'ils sont importants et s'associent à des tuméfactions faciales ou frontales, ils confèrent

à l'enfant un faciès monstrueux caractéristique connu sous le nom de « frog-face ». Ce faciès et l'existence d'une tumeur sympathique constituent le syndrome décrit par HUTCHINSON.

En dehors de l'exophtalmie et des ecchymoses palpébrales, il faut signaler les modifications du fond d'œil, le plus souvent tardives, en rapport avec une hypertension intra-crânienne.

c) **Les autres métastases.**

Elles ont une traduction clinique plus ou moins évidente. Nous avons vu qu'elles pouvaient être révélatrices de l'affection en particulier lorsqu'il s'agit de métastases ganglionnaires et sous-cutanées.

— Les métastases ganglionnaires sont fréquentes. Nous les avons rencontrées dans 4 de nos observations (obs. 2, 6, 9, 10). Elles sont en général isolées et la plupart s'observent dans les territoires satellites de la tumeur primitive. On rencontre assez souvent cependant des métastases à distance en particulier sus-claviculaires gauches de mauvais pronostic.

Lorsqu'elles constituent un signe révélateur elles peuvent permettre d'affirmer de façon précoce la nature du processus tumoral, soit par la ponction biopsie (obs. 10) soit par la biopsie-exérèse (obs. 2, 6, 9).

— Les métastases sous-cutanées.

Elles seraient moins fréquentes. Nous en rapportons une observation (obs. 4). Elles sont de taille et de consistance variables. Parfois multiples, elles réalisent alors un aspect bien particulier, la forme sous-cutanée de Weicker, étudiée par KAPLAN et VESIN. Ces cas seraient toujours congénitaux. Leur pronostic est très grave. L'évolution est toujours rapide et fatale malgré la possibilité d'un diagnostic histologique précoce après biopsie-exérèse (obs. 4) ou ponction-biopsie.

— Les métastases médiastino-pulmonaires sont classiquement assez rares. Cependant 4 de nos observations en comportaient.

Il peut s'agir d'adénopathies médiastinales comme dans l'un de nos cas (obs. 9) ou de métastases pleuro-pulmonaires comme dans 3 de nos observations (obs. 5, 8, 10).

— Les métastases nerveuses.

Les localisations intra-médullaires sont exceptionnelles.

Les métastases intra-cérébrales sont rares. Nous en rapportons un cas (obs. 8). Il s'agissait d'une tumeur qui à l'intervention avait l'aspect d'un méningiome de la base. En général le processus tumoral se développe au niveau des méninges, en particulier de la dure-mère et se traduit par un tableau de compression médullaire ou d'hypertension intra-crânienne.

— Enfin il est classique de décrire des localisations génito-urinaires. Tous les organes d'ailleurs peuvent être le siège de métastases qui sont le plus souvent découvertes par l'examen anatomique.

Multiples et variées les localisations métastatiques des sympathomes peuvent donc réaliser de nombreux tableaux cliniques.

Elles ont parfois l'intérêt de permettre une exploration cytologique et anatomopathologique.

3° **Les formes cliniques.**

Le polymorphisme symptomatique des sympathomes embryonnaires est donc particulièrement marqué et l'on pourrait multiplier à l'infini les formes cliniques de cette affection (syndrome de Pepper, syndrome d'Hutchinson, syndrome de Weicker). Trois formes méritent une brève mention en raison des problèmes physiopathologiques qu'elles soulèvent.

a) **Les formes endocriniennes.**

Elles mettent l'accent sur les relations qui unissent les sympathomes embryonnaires à la pathologie de la surrénale. Elles sont donc une preuve de la filiation embryologique des différentes lignées issues du neuroblaste primitif.

Plusieurs cas en sont rapportés dans la littérature : association d'un sympathome avec un syndrome addisonien, avec un hirsutisme et une augmentation des 17 cétostéroïdes (P. MONNET, obs. 1), avec une hypertrophie clitoridienne ou un pseudohermaphrodisme.

b) **Les formes anémiques.**

L'anémie fait partie du tableau classique du sympathome. Nous l'avons rencontrée dans 12 de nos cas.

Parfois très intense se traduisant par une pâleur importante, parfois associée à des adénopathies, elle peut faire évoquer une

hémopathie maligne. Les problèmes hématologiques que posent ainsi fréquemment les S. E., seront étudiés en détail dans le prochain chapitre.

c) **Les formes hypertensives.**

Elles sont connues depuis longtemps, mais leur étude a suscité de très nombreux travaux depuis l'observation publiée en 1957 par MASON.

Il s'agissait d'un enfant atteint d'hypertension paroxystique avec élévation du taux des catécholamines urinaires et test à la Régitine positif ; la thoracotomie ne montra pas le phéochromocytome que l'on s'attendait à trouver mais un sympathoblastome. La tumeur une fois enlevée la tension artérielle redevint normale, l'élimination des catécholamines urinaires s'abaisse à un taux physiologique et le test à la Régitine se négative.

Depuis lors, une vingtaine de cas ont été signalés dans lesquels se rencontrent trois ordres de symptômes :

— Une hypertension artérielle permanente avec poussées paroxystiques au cours desquelles apparaissent pâleur, cyanose, agitation, dyspnée, tachycardie, hypersudation. ;

— Des troubles digestifs variés : vomissements, dysphagie et surtout diarrhée qui constitue un signe capital pour GREEN, GREENBERG, VOORHESS et KASER. Ces signes disparaissent lors de l'ablation de la tumeur, mais réapparaissent avec les récurrences locales ou métastatiques ;

— Enfin plusieurs auteurs rapportent de nettes modifications du caractère.

*
* *

Ainsi dans bien des cas, le diagnostic de S. E. peut être valablement argumenté sur les données cliniques et radiologiques ainsi réunies chez le petit malade. Mais il apparaît nécessaire de s'appuyer sur des examens biologiques complémentaires susceptibles d'apporter un appoint décisif dans l'établissement du diagnostic en particulier devant les tableaux trompeurs fréquemment réalisés au début de cette affection.

CHAPITRE III

LE SYNDROME BIOLOGIQUE

Parmi les signes biologiques, les uns sont le reflet d'une sécrétion anormale des cellules tumorales, telle l'augmentation de l'élimination urinaire des catécholamines et de leurs métabolites, les autres mettent en évidence la présence de ces cellules anormales, non pas dans la tumeur le plus souvent inaccessible mais dans ses localisations métastatiques diverses en particulier dans la moelle osseuse.

I. — **L'HYPERÉLIMINATION URINAIRE D'AMINES PRESSIVES**

A la suite de l'observation de MASON, que nous avons déjà signalée de nombreux auteurs mentionnèrent une élimination excessive de catécholamines chez des malades porteurs de tumeurs sympathiques confirmant ainsi l'activité sécrétoire de la plupart de ces tumeurs.

Nous citerons en particulier les travaux de GREENBERG, VOORHESS, GOODALL, SMITH, GARDNER, KASER et VON STUDNITZ, KOGUT et KAPLAN, WILLIAMS et GREER, BETTEX et KASER.

Ainsi en est on arrivé aujourd'hui à la notion de « Sympathomes sécrétants ».

Ceci semble paradoxal si l'on s'en réfère aux données histophysiologiques classiques.

Certes il n'est pas inexplicable que les tumeurs jeunes développées à partir des sympathogonies, lignées cellulaires qui donnent naissance d'une part aux sympathoblastes et d'autre part aux phéochromoblastes, puissent sécréter de l'adrénaline au même titre que les phéochromocytes matures.

Par contre, il est difficile d'admettre l'existence d'une telle sécrétion de la part de tumeurs beaucoup plus différenciées

comme les sympathoblastomes ou les ganglioneuromes, car on n'a jamais pu mettre en évidence en leur sein des cellules ayant les caractères tinctoriaux propres aux cellules adrénalinogènes.

Quoi qu'il en soit la plupart des tumeurs sympathiques se manifestent par une hypersécrétion d'amines pressives. VON STUDNITZ sur 25 tumeurs sympathiques a retrouvé ce fait 24 fois.

C'est le mérite d'ARMSTRONG d'avoir apporté une contribution notable à l'étude du métabolisme des catécholamines, en isolant l'acide vanil-mandélique, produit de dégradation des amines pressives.

Dans le tissu chromaffine la tyrosine, se transforme en Dopa, puis en Dopamine. Ces deux produits peuvent être dégradés en acide homo vanilique (M. H. P. A.) retrouvé dans les urines.

A partir de la Dopamine naît la noradrénaline qui se transforme en partie seulement en adrénaline.

Dès leur passage dans la circulation des processus d'oxydation et de méthylation dénaturent rapidement ces hormones ce qui fait que leur concentration plasmatique demeure relativement faible.

Dans les urines de sujets normaux on retrouve (d'après VOORHESS et GARDNER) :

moins de 0,010 mg d'Adrénaline,
moins de 0,040 mg de Noradrénaline,
0,1 à 0,7 mg de dérivés non conjugués,
0,4 à 4 mg d'Acide vanil-mandélique.

En résumé, l'acide vanil-mandélique représente dans les urines le métabolite libre le plus important des catécholamines. Son dosage relativement simple et précis permet d'apprécier assez fidèlement l'activité des tissus chromaffines de l'organisme.

Nous avons vu que la plupart des tumeurs sympathiques se manifestaient par une hyperélimination urinaire de catécholamines. Mais comment expliquer que seules certaines s'accompagnent d'hypertension alors que la plupart n'en donnent pas ? On pourrait évoquer une plus grande sécrétion d'hormones, mais il semble que ce ne soit pas le cas.

Dans les 17 cas étudiés récemment par VOORHESS, les sujets sont de jeunes enfants ou des nourrissons ; 13 malades présentent une hyperélimination des catécholamines ou de leurs

métabolites, et sept d'entre eux une hypertension artérielle. Chez l'un des sept petits malades hypertendus l'excrétion urinaire des corps presseurs et de leurs dérivés est normale. Il n'y a donc aucune corrélation entre le taux des catécholamines urinaires et les chiffres tensionnels. VOORHESS montre également qu'il n'y a pas de concordance entre la forme histologique de la tumeur et la sécrétion des hormones catéchiques.

Indépendamment de leur intérêt théorique ces constatations ont un intérêt pratique puisqu'elles permettent le contrôle biologique de l'évolution des sympathomes. La persistance d'un taux élevé d'acide vanil-mandélique après traitement peut être considérée comme la preuve d'une évolutivité du processus tumoral. C'est ce que nous avons observé dans notre observation 30 où après exérèse d'une tumeur médiastinale, le taux d'A. V. M. urinaire qui était élevé avant l'intervention (27,9 mg/24 h.) a été retrouvé à 46 mg/24 h, trois semaines après, parallèlement à un envahissement médullaire massif.

A l'inverse, la constatation du retour et du maintien à un chiffre physiologique de l'A. V. M. urinaire après traitement peut faire espérer une évolution favorable.

Chez notre petite malade n° 28 qui présentait un sympathome abdominal, l'évolution de l'A. V. M. urinaire a été le suivant : avant l'intervention 27 mg/24 h. ; trois jours après l'intervention 0,75 mg/24 h. ; deux mois et demi après l'intervention 1,05 mg/24 h. L'enfant est actuellement en excellent état général (six mois après les premières manifestations de son affection).

II. — LES MODIFICATIONS DU SANG PÉRIPHÉRIQUE

Les perturbations de l'hémogramme sont fréquemment notées au cours des S. E. et bien que non pathognomoniques, elles constituent un élément non négligeable du syndrome biologique.

A. LES GLOBULES ROUGES.

L'anémie est fréquente, mais habituellement d'intensité moyenne ; elle se chiffre le plus souvent aux environs de 3 000 000 de G. R. par mm³. Mais elle est parfois beaucoup plus intense et domine alors la scène clinique.

Dans notre statistique nous trouvons un chiffre érythrocytaire :

- égal à 1 900 000 G. R. dans un cas (obs. 6) ;
- compris entre 2 et 3 000 000 de G. R. dans 11 cas ;
- normal ou sub normal dans les autres cas.

Il s'agit en règle d'une anémie normochrome. Il est assez fréquent, mais banal de constater la présence de quelques érythroblastes sur les frottis sanguins.

Cette anémie conditionne en grande partie l'accélération de la vitesse de sédimentation assez fréquemment constatée. A ce sujet il faut noter l'élément trompeur que peut constituer une telle élévation de la V. S. dans un tableau pseudo-rhumatismal de sympathome embryonnaire.

B. LES GLOBULES BLANCS.

Les leucocytes sont en nombre le plus souvent normal ou modérément augmenté (14 300 G. B. dans l'obs. 4, 14 100 dans l'obs. 8). Un seul de nos cas comportait une hyperleucocytose initiale à 30 800 G. B. avec un équilibre leucocytaire sensiblement normal pour l'âge du malade. Le passage de formes immatures reste exceptionnel et le taux de ces éléments ne dépasse pas 3 ou 4 %. Cette absence de modification qualitative de la formule leucocytaire constitue déjà un argument valable contre l'hypothèse d'une hémopathie maligne.

Une leucopénie à 2 000 G. B. a été notée chez un autre malade (obs. 6), mais il s'agissait d'un S. E. à un stade très évolué et qui avait été irradié avant l'hospitalisation.

Nous n'avons jamais rencontré d'éléments tumoraux sympathoblastiques dans le sang périphérique, mais cette éventualité a été signalée par ALBERTINI et WILLI, et plus récemment par LENOIR et Collaborateurs dans leur observation 1.

Le recours aux techniques de leucoconcentration augmenterait très certainement les possibilités de mise en évidence, dans le sang, de cellules sympathoblastiques malignes.

C. LES PLAQUETTES.

Le taux des thrombocytes est fréquemment diminué comme le signale CHAPTAL, mais l'hypoplaquettose est en général

modérée et ne s'accompagne pas de manifestations hémorragiques. Cependant dans une observation (obs. 12) nous avons constaté l'existence d'une thrombocytopénie à 13 000 plaquettes responsable de moeléna. Dans deux autres observations, le chiffre des plaquettes était à 120 000 (obs. 6) et à 113 000 (obs. 15).

III. — **L'ENVAHISSEMENT MÉDULLAIRE SYMPATHOBLASTIQUE**

Tous les auteurs reconnaissent la particulière fréquence de l'envahissement médullaire au cours des S. E. Mais il souligne principalement le caractère volontiers trompeur des aspects pathologiques ainsi réalisés, aspects souvent difficiles à distinguer d'une infiltration leucoblastique ou réticulaire maligne de la moelle osseuse. Notre statistique personnelle confirme la fréquence des métastases médullaires sympathoblastiques, mais celles-ci nous paraissent revêtir avec une grande régularité un aspect suffisamment évocateur pour autoriser des conclusions précises dans un grand nombre de cas.

A. **LES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE.**

Depuis l'ère du myélogramme, les hématologistes se sont longuement attachés à l'étude des modifications médullaires des sympathoblastomes métastatiques.

L'envahissement de la moelle osseuse est signalé dès 1938 par KATO et WACHTER, puis ALBERTINI et WILLI. D'emblée les auteurs soulignent la possibilité de confusion avec des affections malignes du système hématopoiétique (LEIBNER et BRITTON, WINTROBE, UNDRITZ, J. BERNARD). PINEY et MALLARME en 1951 ont particulièrement insisté sur cette confusion possible entre sympathoblastome métastatique et hémopathie maligne. Ces auteurs rappellent l'aspect analogue des cellules des sympathomes et des cellules indifférenciées des lignées leucocytaires ou du système réticulo-histiocytaire. Ces analogies expliquent les erreurs de diagnostic faites initialement par eux-mêmes dans deux de leurs cas ainsi que dans les observations de VOGEL et BASSEN, de DE WEERDT, de KATO et WACHTER, de LELONG, J. BERNARD et VILLEY.

PINEY et MALLARME ont bien analysé les éléments du

diagnostic cytologique entre les métastases médullaires du sympathome et l'infiltration leucoblastique.

1° Les cellules malignes constatées sur le myélogramme au cours du S. E. se groupent en certains points sous forme d'amas séparés. En d'autres zones les cellules métastatiques sont disposées en nappes beaucoup plus régulières.

2° Dans ces amas cellulaires, les éléments ont des limites peu visibles réalisant parfois un aspect pseudo-syncytial.

Ces arguments différentiels ne sont cependant pas formels, car certains frottis leucoblastiques très riches peuvent comporter des amas cellulaires et même des aspects pseudo-syncytiaux.

3° Le noyau du sympathoblaste métastatique présente une structure chromatinienne plus grossière que celle du noyau leucoblastique qui a, par contre des nucléoles beaucoup plus apparents. PINEY et MALLARME insistent sur l'aspect fragmenté du noyau métastatique qui réalise un amas muriforme beaucoup plus rarement observé dans les cellules blastiques.

4° La présence de formations en rosette analogues aux structures histologiques de la tumeur primitive constitue une éventualité particulièrement caractéristique, éventualité relevée par la plupart des auteurs qui en soulignent la rareté (CHAPTAL et Coll.). Ces formations comportent un groupement de cellules disposées autour d'une zone centrale occupée par un feutrage fibrillaire. Ces filaments sont considérés par les cytologistes, comme une émanation des cellules sympathoblastiques. Ils sont colorés par la méthode panoptique de May, Grunwald, Giemsa. Mais PINEY et MALLARME soulignent leur ressemblance avec les filaments de réticuline colorés par le Giemsa que l'on peut observer au cours des réticuloses malignes et des réticulosarcomes. CHAPTAL de même, tout en insistant sur l'intérêt de la constatation de ce feutrage fibrillaire exige une grande prudence dans son interprétation car la coloration panoptique ne lui paraît pas suffisante pour affirmer l'origine nerveuse de ces filaments.

Par les techniques de culture de moelle osseuse, certains auteurs ont cherché à confirmer l'origine nerveuse de la substance fibrillaire. MURRAY et STOUT obtiennent par culture de suc médullaire envahi par un sympathogoniome une différenciation neuro-fibrillaire rapide (1 à 6 jours). GOLDSTEIN et PINCKEL ont également obtenu une pousse fibrillaire, mais beaucoup plus tardivement au bout de la quatrième semaine de culture.

5° Une réaction réticulaire et macrophagique est signalée par différents auteurs (PINEY et MALLARME, LANDOLT). Cette augmentation du contingent de cellules réticulaires et monocytaires est généralement interprétée comme une réaction paraneoplasique. UNDRITZ discute dans un de ces cas, l'aspect monocytique des éléments anormaux du myélogramme en évoquant la possibilité d'une leucémie à monocytes, interprétation rejetée par PINEY et MALLARME.

6° L'hétérogénéité des frottis médullaires explique la juxtaposition possible de zones envahies et de zones présentant des modifications non spécifiques ou même de zones normales. Cette diversité selon les régions de l'étalement est un fait habituel dans tous les processus médullaires métastatiques. Mais il ne constitue pas un argument formel, car l'infiltration des leucoblastoses, si elle est généralement plus homogène, peut comporter d'importantes variations selon les régions explorées.

La multiplication des ponctions en divers points du squelette augmente les possibilités de mise en évidence d'altérations médullaires.

7° La notion d'un hémogramme peu modifié, ne comportant pas de contingents notables de cellules jeunes et atypiques, constitue un dernier argument de grande valeur pour l'interprétation d'un frottis médullaire présentant des modifications pseudo-leucoblastiques. La connaissance de formes aleucémiques des leucoses vient diminuer la valeur de ce signe distinctif. Cependant dans cette éventualité, on note habituellement une cytopénie sanguine globale avec en particulier une leucopénie qui est, nous l'avons vu, exceptionnelle au cours des S. E., au moins pendant leur période initiale.

Ainsi selon les données couramment admises l'aspect médullaire des sympathoblastomes métastatiques est fréquemment pathologique, mais les images pathognomoniques y sont rarement rencontrées.

B. CONSTATATIONS PERSONNELLES.

Les 30 observations que nous avons pu réunir, ont toutes comporté une ou plusieurs ponctions médullaires et nous pouvons faire ainsi état de 41 myélogrammes.

Le siège de la ponction a été habituellement spinovertébral

plus rarement sternal, certains de nos malades ayant subi un prélèvement en plusieurs points du squelette.

La ponction médullaire dans une zone envahie s'avère parfois difficile et il est nécessaire de réaliser une aspiration ferme et progressive pour obtenir la petite quantité de suc médullaire nécessaire à un examen valable.

Il est fréquent de ne pas constater de grains macroscopiquement visibles, mais dans ce cas le frottis réalisé comme pour du sang périphérique n'en permet pas moins le plus souvent un examen correct.

A l'inverse, dans un cas (obs. 30) les grains retirés étaient particulièrement volumineux et cohérents, s'écrasant mal sur les lames. L'examen microscopique mit en évidence une substance néoplasique analogue à celle qu'aurait pu fournir l'écrasement d'un fragment de la tumeur primitive.

Enfin dans deux cas la ponction n'a pas permis d'obtenir du suc médullaire de qualité suffisante pour une interprétation correcte du myélogramme. Chez ces deux malades (obs. 6 et 7), la ponction médullaire n'a pas été renouvelée soit que le diagnostic fut par ailleurs assuré, soit que l'état de l'enfant ne le permit point.

Si nous éliminons les deux observations n'ayant pas permis d'étude médullaire valable, nous avons fait les constatations suivantes chez nos 28 autres petits malades :

— 15 cas : envahissement médullaire constaté sur un ou plusieurs myélogrammes ;

— 8 cas : moelle normale ou peu modifiée ;

— 5 cas : modifications non caractéristiques.

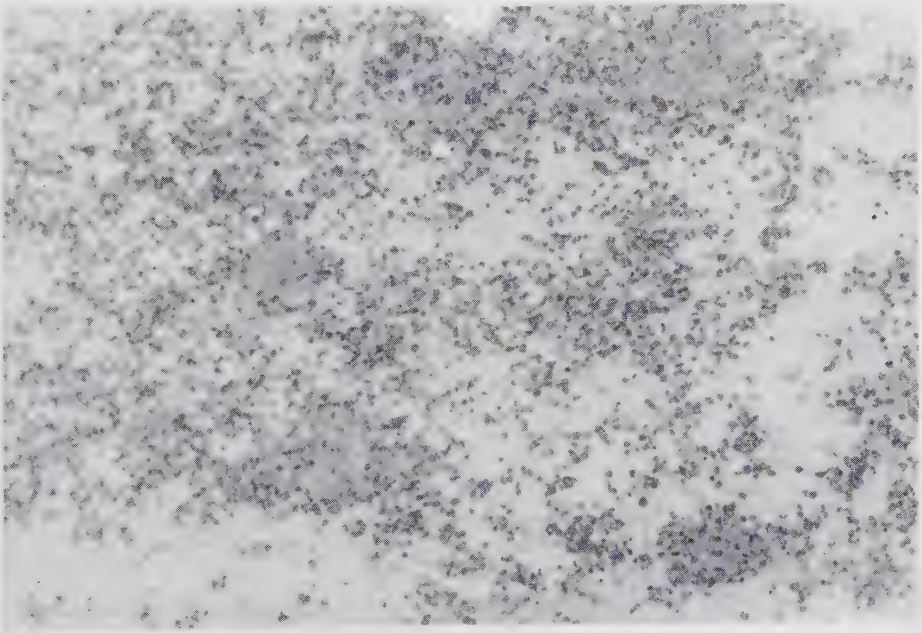
Les 41 myélogrammes ainsi étudiés ont tous été colorés par la méthode de May, Grunwald, Giemsa.

1° **L'envahissement médullaire.**

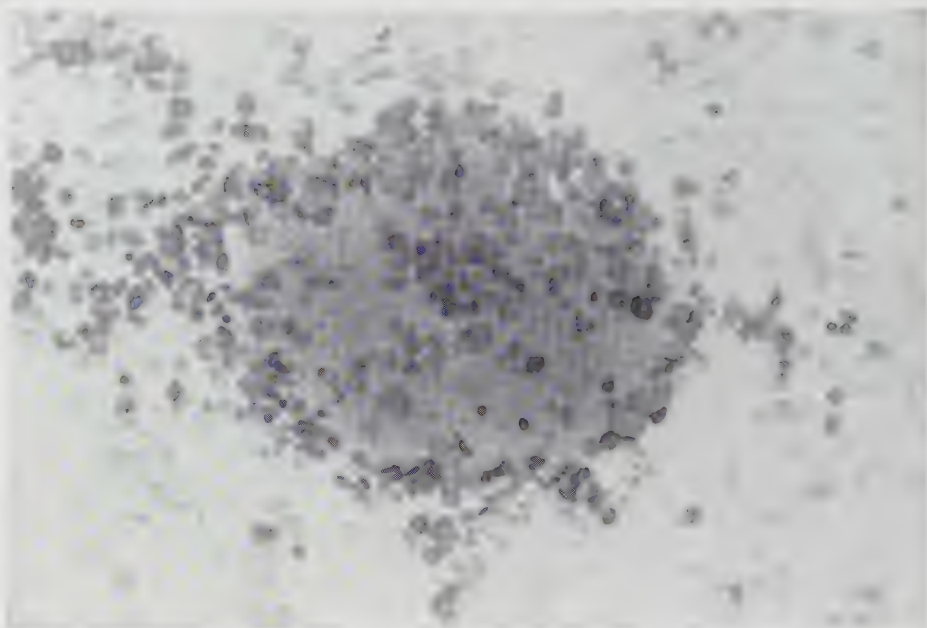
Il a été observé 15 fois, soit dans la moitié des cas, ce qui confirme la fréquence de l'infiltration métastatique de la moelle osseuse. Les aspects constatés comportaient toujours des éléments suffisamment évocateurs pour permettre un diagnostic affirmatif. En effet, nous avons retrouvé avec une grande constance les cellules sympathoblastiques avec leurs caractères cytolo-

giques d'éléments d'allure lymphoblastique ; leur noyau volumineux possède une chromatine disposée en petits fragments juxtaposés donnant à l'ensemble un aspect vermiculé ; la taille de ces éléments est très variable et sur un même frottis il est courant de constater des cellules d'une vingtaine de microns de diamètre à côté d'éléments beaucoup plus réduits d'allure lymphocytoïde.

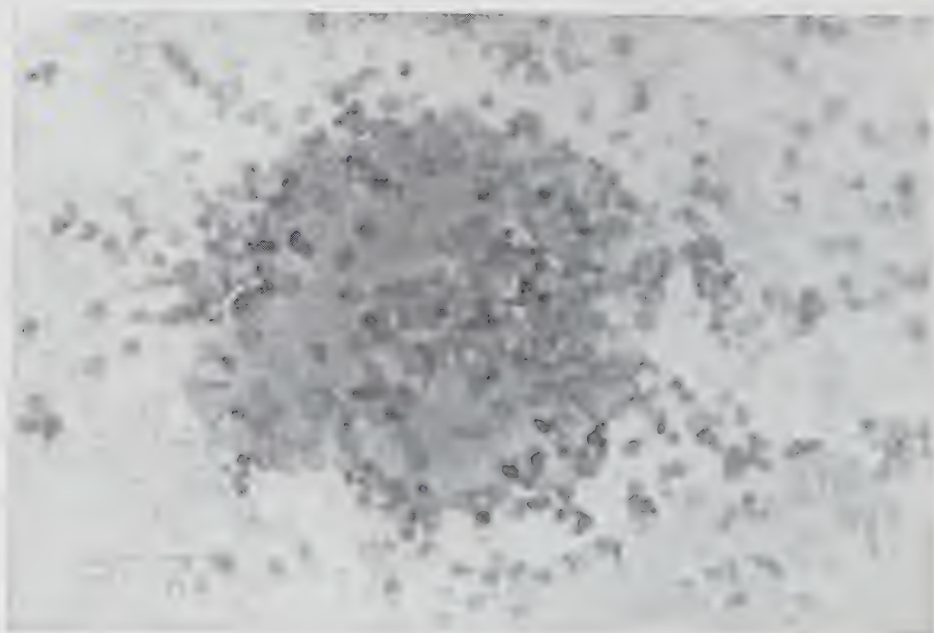
La disposition de ces cellules malignes appréciée au faible grossissement microscopique permet de retrouver dans tous les cas, mais en quantité variable, des amas cellulaires plus ou moins volumineux, parfois évidents au premier coup d'œil, parfois demandant à être recherchés sur les bords et dans les franges de l'étalement. Ces amas cellulaires se disposent assez souvent en rosettes caractéristiques à une ou plusieurs couches de cellules réalisant en d'autres points un aspect palissadique. Nous avons retrouvé la présence de ces rosettes dans huit myélogrammes prélevés chez 5 de nos petits malades (obs. 8, 9, 10, 14, 18).



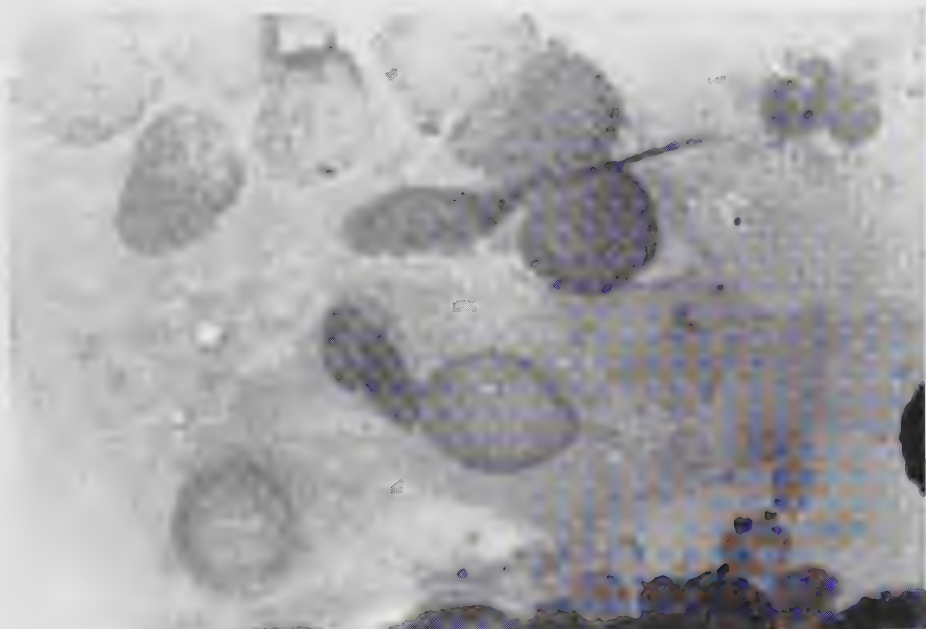
MYÉLOGRAMME (Obs. 8) - Faible grossissement.
Plusieurs amas cellulaires dont une pseudo-rosette avec substance fibrillaire.



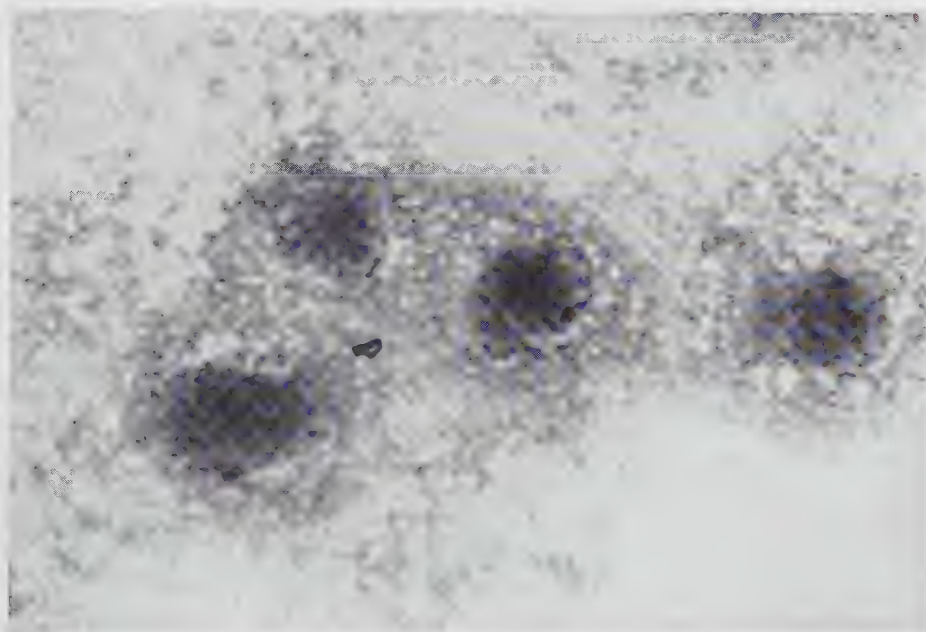
MYÉLOGRAMME (Obs. 8) - Grossissement moyen.
Détails d'un amas en pseudo-rosette.



MYÉLOGRAMME (Obs. 8) - Grossissement moyen.
Disposition palissadique des cellules à la partie centrale d'un amas cellulaire.



MYÉLOGRAMME (Obs. 8) - Immersion.
Substance fibrillaire dissociant des cellules sympathoblastiques.



EMPREINTE DE MÉTASTASE INTRA-CRANIENNE (Obs. 8)
Amas cellulaires compacts avec substance fibrillaire.

Aussi caractéristique que la présence de rosettes sympathoblastiques, nous paraît être, sur les frottis envahis, l'existence d'une substance légèrement acidophile de structure finement fibrillaire. Cette substance fibrillaire se retrouve avec une grande fréquence ; nous l'avons constaté dans dix-huit myélogrammes sur vingt et un frottis qui présentaient un aspect d'envahissement médullaire. Elle a un aspect caractéristique, dissociant les amas cellulaires ou se groupant au centre des formations en rosette.

Au fort grossissement microscopique la structure fibrillaire apparaît nettement. Les fibrilles semblent groupées en écheveaux plus ou moins ondulés qui s'insinuent entre les cellules. Ces filaments sont toujours très ténus, plus ou moins fortement colorés et il est fréquent de constater des fibrilles plus foncées dont les ondulations se détachent nettement sur un fond moins structuré.

Cette substance fibrillaire est en quantité le plus souvent abondante, elle occupe parfois des champs entiers à l'immersion (obs. 8).

La disposition régulière de cette substance la distingue des trainées filamenteuses plus grossières que l'on peut observer sur des frottis parfaitement normaux par ailleurs.

Ainsi définie la substance fibrillaire constitue un appoint essentiel au diagnostic cytologique des métastases médullaires de S. E. et son intérêt séméiologique est réhaussé par la fréquence avec laquelle on la retrouve sur les frottis.

Sur quelques myélogrammes l'envahissement médullaire se présentait sous un aspect moins évocateur du fait justement de l'absence de substance fibrillaire : grandes cellules pseudo-réticulaires avec anomalies mitotiques ; cellules d'aspect lymphoblastique ; cellules néoplasiques très indifférenciées.

Mais dans tous ces cas la disposition, en amas, de ces cellules en certains points de l'étalement constituait un argument valable en faveur de leur nature métastatique.

2° Modifications non spécifiques.

Dans certains cas, il a été observé sur les frottis médullaires, des modifications cytologiques quantitatives répondant au syndrome d'irritation médullaire paranéoplasique caractérisé par une éosinophilie, une érythroblastose et une réticulo-plasmocytose plus ou moins importante (obs. 1, 11, 13).

Il a été noté par ailleurs à cinq reprises (obs. 24, 27, 28) une

lymphocytose très nette qui dans un cas atteignait 70 %, dépassant ainsi les taux de lymphocytes que l'on peut observer dans la moelle du nourrisson ou du jeune enfant.

3° Aspect normal.

Enfin chez six enfants, les ponctions médullaires ont montré des frottis normaux qualitativement et quantitativement, compte tenu de l'augmentation des contingents érythroblastiques et lymphocytaires propre au myélogramme de l'enfant.

OBS. N°	MYÉLOGRAMME					Anémie	Métast. osseuses radio.	ÉVOLUTION	
	Envahis. médull. avec subst. fib.	Envahis. médull.	Moelle d'irrit.	Moelle lympho.	Moelle normale			Décès	Survie
1			+			+	+	18 mois	
2		+					+	6 mois	
3					++			4 mois	
4		+				+	+	1 mois	
5		+					+	3 mois	
6						+	+	4 mois	
7								1 mois	
8	++					+		5 mois	
9	++					+		2 mois	
10	+					+		6 mois	
11			+				+	3 mois	
12	+					+	+	3 mois	
13			+					4 mois	
14	++							12 mois	
15	+					+	+	1 mois	
16					+		+	1 mois	
17					+	+		Pas de nouvelles	
18	+							1 mois	
19	+					+		2 mois	
20	+						+	1 mois	
21					+		+	4 mois	
22					+				2 ans
23	++				++	+	+	30 mois	
24				+					3 mois
25					+				9 mois
26	++						+	Pas de nouvelles	
27				++		+			5 mois
28				++	+				5 mois
29			++					6 mois	
30	++								2 mois

Obs. n°s 6 et 7 : Myélogramme non interprétable.

C. VALEUR DIAGNOSTIQUE DE L'ENVAHISSEMENT MÉDULLAIRE.

Une des caractéristiques principales des S. E. est leur polymorphisme clinique et nous avons vu combien pouvaient être trompeurs les premiers signes de cette affection, en particulier lorsque le petit malade se présente avec un tableau pseudo-rhumatismal ou avec un tableau fébrile, neurologique ou anémique.

Mais l'on peut également être en présence d'un enfant porteur d'une tumeur abdominale ne comportant pas de calcifications radiologiques et le problème de sa nature histologique reste entier.

Dans ces cas, où le diagnostic ne peut être orienté par les données de la clinique et de la radiologie, la constatation éventuelle d'un envahissement médullaire représente un des éléments déterminants du diagnostic.

Par contre, chez d'autres malades les renseignements apportés par les examens cliniques et radiologiques font plus ou moins fortement soupçonner la nature sympathoblastique du processus tumoral. Dans cette éventualité la constatation d'une moelle envahie représente un élément complémentaire du diagnostic.

La constatation d'un envahissement médullaire a donc une valeur diagnostique variable en fonction de la richesse ou de la pauvreté de la symptomatologie clinique et radiologique ; dans certains cas il permet de faire le diagnostic dans d'autres cas il le confirme.

Pour illustrer ce fait, nous rapportons succinctement quelques observations qui nous paraissent particulièrement évocatrices.

Dans les trois observations qui suivent le myélogramme a été un des éléments déterminants du diagnostic.

Observation n° 10 : L'enfant D..... Elisabeth, âgée de 5 ans 1/2 présente depuis 3 mois des douleurs poly-articulaires et une température subfébrile ayant d'abord fait porter le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu, puis devant l'apparition brutale d'une hépatomégalie, d'une circulation collatérale de l'abdomen et d'une défaillance cardiaque, celui de symphyse du péricarde.

La clinique et la radiologie permettent de constater l'existence d'une tumeur de la fosse iliaque droite sans calcification, refoulant le rein, d'une hépatomégalie, d'un épanchement pleural droit. Les radiographies du squelette ne révèlent qu'une discrète ostéoporose des ailes iliaques.

Deux possibilités sont évoquées : masse ganglionnaire ou sympathoblastome.

Le myélogramme fait le diagnostic de sympathoblastome.

Deux observations illustrent encore mieux le rôle révélateur du myélogramme.

Observation n° 8 : L'enfant B..... Josiane, âgée de 5 ans présente depuis 15 jours des douleurs du tibia gauche, des céphalées et des vomissements en jet.

L'examen clinique est normal. Les examens paracliniques montrent des signes de primo-infection avec une opacité du sommet du poumon droit, et des signes d'hypertension intracrânienne.

Devant ce tableau on évoque soit une tuberculome de la fosse cérébrale postérieure, soit une néoformation cérébrale maligne avec primo-infection tuberculeuse concomittante.

Le myélogramme fait le diagnostic de sympathoblastome.

Les chirurgiens enlèvent une volumineuse tumeur de la base du crâne dont l'examen anatomopathologique et les empreintes de tumeur confirment la nature de métastase intracérébrale de sympathome embryonnaire.

Un rétro-pneumo-péritoine révèle peu après le siège abdominal de la tumeur primitive.

Observation n° 26 : L'enfant B..... Thierry, âgé de 7 ans a présenté trois semaines auparavant, au décours d'une angine des douleurs de la hanche gauche avec température subfébrile. Ces douleurs persistent accompagnées d'une baisse de l'état général.

La V. S. est à 60 %, le taux des A. S. L. est à 720 U., le fibrinogène à 7,2 gr et le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu semble évident.

Le myélogramme contre toute attente fait le diagnostic de sympathoblastome.

L'augmentation du taux de l'A. V. M. urinaire, l'évolution (apparition d'une exophtalmie) confirment ce diagnostic.

Dans certains cas le myélogramme ne fait que confirmer le diagnostic et révèle l'existence de métastases osseuses que le bilan radiologique ne laissait pas prévoir.

Observation n° 14 : L'enfant F..... Chantal présente depuis deux mois, des douleurs du genou gauche. Elle est hospitalisée à la suite de la découverte d'une image suspecte du sommet du poumon droit.

A l'entrée elle présente de nombreux ganglions du creux sus-claviculaire droit et l'examen radiologique révèle l'existence d'adénopathies para-trachéales comportant des calcifications. Les radiographies de tout le squelette ne montrent aucun aspect anormal.

L'existence de ces calcifications fait porter le diagnostic probable de sympathoblastome.

Le myélogramme va confirmer ce diagnostic de même que la ponction biopsie d'un des nodules sous-cutanés sus-claviculaires qui se révèle.

*
* *

Ainsi l'envahissement médullaire au cours des S. E. est fréquent. Il se traduit par un aspect caractéristique des frottis suffisant pour affirmer le diagnostic. Son importance en tant qu'élément du diagnostic est fonction de la plus ou moins grande richesse du contexte clinique. Par contre un myélogramme normal n'a aucune valeur significative compte tenu de l'hétérogénéité des métastases médullaires.

IV. — LES AUTRES DONNÉES CYTOLOGIQUES

Le S.E. étant une tumeur profonde et difficilement accessible, il n'est pas possible de réaliser sans danger une ponction biopsie de la tumeur primitive. Par contre, au niveau des formations métastatiques périphériques on peut le plus souvent pratiquer avec les précautions habituelles, une ponction à l'aiguille fine, susceptible de fournir des renseignements cytologiques intéressants.

Cette ponction biopsie s'effectue essentiellement au niveau des adénopathies et des nodules sous-cutanés métastatiques.

Elle a été réalisée dans trois de nos observations, dans un cas (obs. 10) il s'agissait d'une ponction ganglionnaire, dans un autre cas (obs. 21) la ponction a porté au niveau d'un nodule orbitaire.

Elle permet de retrouver sur les frottis des anomalies évidentes réalisant des aspects identiques à ceux du myélogramme : cellules lymphoréticulaires en amas ou en rosettes et substance fibrillaire.

Enfin, au cours d'une intervention chirurgicale la réalisation, d'empreintes de fragments tumoraux permet d'obtenir rapidement des renseignements cytologiques que viendra confirmer un peu plus tard l'examen anatomo-pathologique.

Dans un de nos cas (obs. 8), de telles empreintes ont pu être réalisées à partir d'une tumeur métastatique intracrânienne. L'examen des lames a confirmé d'emblée la nature sympathoblastique de la métastase et montré chez cette malade, le parallélisme très étroit des constatations cytologiques au niveau de la moelle osseuse et de la métastase intracrânienne.

Cette concordance affirme s'il en était besoin, la valeur de l'aspect cytologique réalisé par les métastases médullaires des S. E. qui reproduisent fidèlement la structure cellulaire et fibrillaire de la tumeur initiale dont nous rappellerons rapidement les données anatomo-pathologiques essentielles.

V. — LES DONNÉES ANATOMO-PATHOLOGIQUES

A. **LES CARACTÈRES MACROSCOPIQUES** des S. E., varient en fonction de la précocité de leur diagnostic. Lorsqu'ils sont observés assez tôt, ils paraissent limités par une mince capsule, leur surface est régulière, leur taille déjà souvent considérable varie de 5 à 10 cm de diamètre.

Plus tard des effractions cellulaires vont se produire en différents points et la tumeur présente alors un aspect bosselé, irrégulier, envahissant les tissus de voisinage et faisant corps avec eux.

A la coupe, les tranches de section sont molles, pulpeuses, blanchâtres, marbrées de foyers hémorragiques ou nécrotiques, souvent ponctuées de grains jaunâtres calcifiés.

Les extensions tumorales se font le long des coulées celluluses de l'espace rétropéritonéal ou du médiastin, au niveau des séreuses. Elles englobent souvent les gros vaisseaux mésentériques. Elles sont remarquables par leurs connections avec de nombreux filets nerveux et surtout par leur pénétration assez fréquente dans les trous de conjugaison ; elles envahissent alors la dure-mère, réalisant des tumeurs dites en sablier.

L'envahissement de proche en proche des organes voisins est peu fréquent : rein, foie ,,,

Les métastases se font à la fois par voie lymphatique et par voie sanguine.

Certaines localisations se révèlent nettement plus fréquentes. Parmi celles-ci, l'atteinte hépatique occupe une place importante : 20 à 60 % des cas selon les auteurs. L'atteinte osseuse est aussi fréquente avec une nette prédilection pour la voûte crânienne, les os de la face, les métaphyses des os longs, la ceinture pelvienne les os de la face, les métaphyses des os longs, la ceinture pelvienne. D'autres localisations sont plus rares : système lymphatique, tissu sous-cutané, pancréas, rein.

B. HISTOLOGIE.

Les éléments permettant d'individualiser les sympathomes sont :

1° **les cellules :**

On peut en observer trois types principaux avec tous les intermédiaires.

a) Les sympathogonies sont des cellules de petite taille de 8 à 12 μ m. Elles sont arrondies ou ovalaires, d'aspect lymphocytoïde. Le noyau résume pratiquement toute la cellule. Il est sphérique, hyperchrome, à chromatine dense, sans nucléole. Le cytoplasme pratiquement inexistant ne contient jamais de corps de Nissl. Les mitoses sont fréquentes.

b) Les sympathoblastes. — Les cellules sont plus volumineuses, ovalaires ou polygonales. Le noyau plus gros est plus clair, sa chromatine est pauvre, réticulée. Le cytoplasme est plus important, il ne contient pas de corps de Nissl, mais parfois des ébauches de fibrilles.

c) Les cellules ganglionnaires sont volumineuses (25 à 100 μ), irrégulières et présentent un ou plusieurs prolongements. Le noyau, le plus souvent unique, est clair, vésiculeux. Le cytoplasme souvent granuleux, contient des corps de Nissl et des fibrilles.

Ces éléments cellulaires sont disposés de façon très variée. Les cellules peuvent être réparties en nappes diffuses. Parfois, elles dessinent des pseudo-lobules séparés par des travées conjonctives. Elles peuvent se disposer en travées ou en cordons. Les auteurs américains ont insisté sur un aspect en mosaïque. En fait, la répartition cellulaire n'a rien de caractéristique.

2° les fibrilles :

Elles constituent par contre un des plus importants caractères histologiques des S. E. A la suite des travaux d'HERXEIMER, il fut prouvé que la substance fibrillaire provenait de la différenciation fibrillaire du cytoplasme des cellules neuro-ectodermiques.

Cette transformation fibrillaire a pu être mise en évidence, comme nous l'avons déjà signalé, par MURRAY et STOUT en 1947, sur des cultures de cellules de S. E.

Leur mise en évidence nécessite parfois des colorations spéciales, mais une simple coloration par MAY, GRUNWALD, GIEMSA permet de les reconnaître.

Elles ont une structure très fine. Parfois isolées ou en faisceaux ; elles réalisent le plus souvent un fond fibrillaire, en maille de filet finement réticulé, entrecroisé, sans ordre. On les voit parfois naître d'une cellule.

Relativement rares lorsque dominant au sein de la tumeur les sympathogonies, elles sont beaucoup plus fréquentes lorsque les cellules sont plus différenciées.

3° les formations en rosette :

Elles représentent aussi un élément histologique caractéristique des S. E.. WAHL les rencontrent dans 50 % des cas, BOCQUET dans 60 %.

Les caractères morphologiques de ces rosettes ont été différemment décrits. Pour ALEZAIS et PEYRON, les rosettes sont formées par des noyaux groupés en couronne régulière à la périphérie d'une masse cytoplasmique dépourvue de limites cellulaires et souvent fibrillaire en son centre. Pour WILLIS,

chaque rosette consiste en un groupe de cellules disposées en cercle de 30 à 80 μ de diamètre, autour d'une zone fibrillaire centrale, anuclée et dépourvue de lumière.

Les rosettes sont donc en général arrondies ou ovalaires. On peut constater également des images plus ou moins voisines qu'on nomme couramment ébauches de rosette.

Tous les auteurs admettent aujourd'hui que ces rosettes reproduisent les capsules sympathogoniques de Poll que l'on rencontre lors des processus embryologiques normaux. Elles représentent des centres de prolifération. Elles sont plus fréquentes dans les tumeurs jeunes de type sympathogonique et on les rencontrent plus particulièrement dans les zones périphériques d'accroissement.

4° le tissu de soutien :

Il est constitué du tissu conjonctif capsulaire qui envoie des prolongements intratumoraux. A l'intérieur du conjonctif, sont contenus des éléments vasculaires et des nerfs de même que des cellules tumorales.

5° les autres caractères histologiques :

Les images de division cellulaire sont fréquentes. On rencontre de nombreuses images de caryolyse et de pycnose évocatrices de processus dégénératifs.

La nécrose tient en effet une place importante dans l'aspect histologique des S. E. Elle est soit parcellaire, soit diffuse ; occupant parfois le centre d'îlots de cellules, elle réalise alors un aspect en cocarde.

Au sein des plages nécrotiques existent parfois des calcifications qui constituent un caractère morphologique précieux. Sans pouvoir admettre qu'elles représentent un stade de maturité, il faut pourtant considérer qu'elles sont, dans le cadre de la nécrose, le témoin d'un processus de guérison.

Enfin, il faut insister sur l'importance de la vascularisation de ces tumeurs. Il existe parfois de véritables nappes hémorragiques en leur sein.

Hémorragie, nécrose, calcifications peuvent être considérées comme des modes de guérison.

Au total, on peut décrire trois types de sympathomes :

— Les sympathogoniomes caractérisés par de petites cellules lymphocytoïdes souvent disposées en rosette, par la rareté des fibrilles et par le grand nombre des mitoses ;

— Les sympathoblastomes formés de cellules plus différenciées, plus grandes. Les rosettes y sont moins fréquentes ou absentes. Les fibrilles sont plus abondantes. Il y a peu de mitoses ;

— Les ganglioneuroblastomes caractérisés par la présence de cellules de type ganglionnaire contenant des corps de Nissl.

Mais en fait ces formes bien tranchées n'ont valeur que de schéma, les aspects histologiques n'étant en règle jamais uniformes. Au sein d'une même tumeur, on constate le plus souvent la coexistence de deux ou parfois des trois types cellulaires. On ne peut donc parler alors que de prédominance d'un type cellulaire et les cadres classiques ne sont que des étapes entre lesquelles existent tous les intermédiaires.

CHAPITRE IV

PRONOSTIC ET TRAITEMENT

Les sympathomes furent longtemps considérés comme mortels. Mais en 1940, FARBER apporte une lueur d'espoir en rapportant 25 % d'évolution favorable. Depuis, d'autres auteurs ont signalé des cas de guérison. En 1950, WITTENBORG les estime à 30 %. En 1951, BECK et HOWARD sur 475 S. E. recensés estiment à 47 les cas de guérison. Plus récemment BODIAN (1959) dans une statistique de 129 cas, signale vingt guérisons avec un recul de 6 ans. DARGEON (1960) sur 108 cas rapporte 15 cas de survie après 5 ans. Parmi nos 6 malades vivants nous n'en avons que deux avec un recul de un an et plus, les quatre autres sont en excellent état général, mais le recul trop court ne permet pas de prévoir leur évolution.

Les modalités de cette guérison sont encore obscures, mais dans quelques cas, il semble qu'elles soient liées à un processus embryologique ; les cellules à l'origine de la multiplication cancéreuse peuvent se différencier perdant alors leur potentiel de malignité, le sympathoblastome se transformant en ganglioneurome adulte. L'observation classique de CUSHING et VOLBACH illustre cette possibilité ; leur malade à l'âge de 2 ans a présenté une masse para-vertébrale dont la biopsie affirme qu'il s'agit d'un sympathoblastome. A l'âge de 14 ans, l'apparition d'une paraplégie impose une intervention chirurgicale qui permet de retirer un fragment tumoral intrarachidien, dont l'examen anatomopathologique révèle qu'il s'agit d'un ganglioneurome différencié. Actuellement âgée de 50 ans, ce malade est en excellente santé.

Cette notion de différenciation cellulaire permet d'expliquer les cas de guérison sans traitement dont WITTENBORG rapporte 3 cas sur 28 cas non traités d'une série de 73 sympathomes.

D'autres auteurs considèrent que les hémorragies intra-tumorales, suivies de nécrose et de calcification représentent un mode de guérison. Cependant cette notion est niée par POORE et DOCKERTY.

Quoi qu'il en soit et compte tenu des cas de guérison spontanés, peut-on établir un pronostic avant tout traitement et quels sont les facteurs de ce pronostic ?

I. — LES ÉLÉMENTS DU PRONOSTIC

1° **L'âge.** — L'opinion des auteurs diffère à son sujet. Pour SCHWEIGUTH le pronostic est meilleur avant 2 ans. Pour GROSS on observe 45 % de guérison avant deux ans, 11 % seulement après deux ans. Pour DARGEON, plus les enfants sont jeunes, plus il y a de survivants. Par contre pour CHARAGNE, plus l'âge est bas, plus le pronostic est mauvais.

2° **Le siège de la tumeur.** — Il aurait un rôle pour certains auteurs ; les localisations thoraciques, du S. E. auraient un meilleur pronostic que les localisations abdominales (RACHAIL-ARNOUX)

3° **La variété histologique.** — Il serait logique d'admettre que les ganglioneuroblastomes aient un meilleur pronostic que les sympathogoniomes ou les sympathoblastomes. Mais les caractères histologiques sont d'interprétation délicate.

4° **L'élimination des catécholamines urinaires.** — Ses variations apportent des informations complémentaires dans l'appréciation du potentiel évolutif de la tumeur. Lorsque l'élimination urinaire d'acide vanil-mandélique reste élevée dans les suites d'une exérèse le pronostic est certainement péjoratif.

5° **Le siège des métastases.** — La présence de métastases ne doit pas faire rejeter tout espoir de survie, puisque ULHMANN, sur 12 enfants présentant des métastases au premier examen, eut 5 survivants. Par contre, le siège des métastases est primordial. Si les métastases hépatiques et sous-cutanées n'aggravent pas classiquement le pronostic, les métastases squelettiques constitueraient pour WITTENBORG un arrêt de mort. Presque tous les auteurs sont d'accord sur ce point, mais des cas de guérison ont été signalés même dans cette éventualité (POHLE, FANCONI, SNYDER).

A ce titre, les métastases médullaires affirmant l'envahissement squelettique comportent une signification particulièrement péjorative. Tous nos petits malades qui présentaient un myélo-

gramme envahi sont décédés ; nos deux malades en survie avec recul de plus d'un an ont des myélogrammes normaux. Mais l'existence d'une moelle normale sur un seul prélèvement n'a pas de valeur absolue car en raison de l'hétérogénéité de l'atteinte médullaire on peut laisser échapper un envahissement localisé. Des ponctions multiples permettraient des renseignements plus précis, mais on hésite habituellement à imposer des examens répétés à de jeunes enfants souvent des nourrissons, dans la mesure où l'ensemble des données cliniques et para-cliniques permet d'affirmer l'existence de métastases osseuses.

Dans la majorité des cas, le pronostic est donc fatal mais tout doit être mis en œuvre pour favoriser une éventuelle guérison du processus tumoral.

II. — LES MOYENS THÉRAPEUTIQUES

1° **La chirurgie.** — L'exérèse aussi complète que possible est le meilleur procédé quand il est applicable. Encapsulé au début de son évolution, le symphome est alors facilement enlevé, mais ce cas est rare. Bien souvent la chirurgie est difficile du fait des adhérences, en particulier avec les gros vaisseaux. L'intervention est souvent très hémorragique. Parfois, l'exérèse est impossible. Mais DARGEON estime qu'une exérèse partielle n'est pas inutile.

2° **La radiothérapie.** — La sensibilité des S. E. aux rayons X est admise par tous les auteurs, Par contre, après une première irradiation les récurrences seraient très peu radiosensibles.

Le mécanisme d'action est mal connu. Certains auteurs pensent que les rayons X ont une action antimitotique, d'autres une action nécrotique, d'autres enfin émettent l'hypothèse d'une maturation des cellules embryonnaires.

La technique la plus habituelle consiste à administrer des doses de 100 r. à 150 r. tous les jours ou tous les deux jours, en un ou deux champs alternés, jusqu'à une dose totale de 2 à 3 000 r. par série ; la surveillance hématologique doit être particulièrement attentive pendant la durée de l'irradiation.

3° **La chimiothérapie.** — Dans certains de nos cas ont été utilisés les moutardes azotées ou leurs dérivés, en particulier le cyclophosphamide à la dose moyenne de 5 mg/kg/j., jusqu'à une dose totale moyenne de 100 mg/kg par série.

Les antimétaboliques ont été également proposés : antipuriques ou plutôt antifoliques (améthoptérine).

4° **La corticothérapie.** — Elle est essentiellement utilisée dans un but antalgique et eutrophique aux doses classiques.

5° La vitamine B. 12 a été proposée par BODIAN ; elle favoriserait la maturation des cellules embryonnaires. Enfin, KASER cité par LENOIR a proposé l'alpha-méthil-dopa qui freinerait la sécrétion d'adrénaline et de noradrénaline dans les tumeurs sécrétantes.

III. — LES INDICATIONS

En cas de tumeur isolée, la chirurgie s'impose précédée de radiothérapie si la tumeur est très volumineuse et suivie dans tous les cas de radiothérapie post-opératoire. L'association de ces deux méthodes donne les meilleurs résultats.

Dans les cas de sympathomes avec métastases loco-régionales, hépatiques ou ganglionnaire, la chirurgie peut être discutée mais l'indication majeure reste l'irradiation de la tumeur et des métastases.

Dans le cas de métastases diffuses, en particulier osseuses, seuls les agents chimiothérapiques peuvent être utilisés, associés à la corticothérapie et aux transfusions.

*
* *

Au total seuls quelques sympathomes embryonnaires peuvent guérir ; la thérapeutique, radio-chirurgicale essentiellement, peut favoriser cette guérison. Il convient donc de l'appliquer aussi précocément que possible, sans faire preuve d'un optimisme exagéré et en sachant que les récives sont fréquentes même après une longue période de latence, encore qu'il semble exister (DARGEON), un stade critique après lequel le pronostic devient meilleur.

Quoi qu'il en soit la constatation d'un envahissement des frottis médullaires représente un élément particulièrement défavorable.

CONCLUSIONS

Dans ce travail, nous analysons les modifications de la moelle osseuse au cours des sympathomes embryonnaires de l'enfant, en nous basant sur un ensemble de 41 myélogrammes recueillis chez 30 petits malades de Services pédiatriques lyonnais.

1° La fréquence de l'envahissement médullaire se trouve confirmée dans notre statistique : le myélogramme initial était envahi dans 15 cas, normal dans 6 cas, douteux ou ininterprétable dans les 9 autres observations.

2° L'aspect le plus évocateur de l'envahissement médullaire au cours du sympathome embryonnaire se caractérise par la disposition des cellules malignes en amas ou en rosettes au sein desquels se distingue une substance fibrillaire plus ou moins abondante ; sur la plupart de nos frottis pathologiques colorés par une méthode panoptique classique, nous avons pu observer de telles modifications hautement caractéristiques.

3° Outre son intérêt diagnostique, l'existence d'un envahissement de la moelle osseuse représente un élément hautement péjoratif. Par contre la notion d'un myélogramme normal ne comporte pas de signification pronostique précise en raison de l'hétérogénéité éventuelle de l'atteinte médullaire.

Le Président de la Thèse :
Professeur JEUNE

Vu et permis d'imprimer,
LYON, le 29 Janvier 1964.

Vu, le Doyen :
J. F. CIER

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université :
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE *

- BAMBERGER (J.) et SCHWEISGUTH (O.). — Les sympathomes de l'enfant. Méd. Infantile, août-septembre 1960, n° 7.
- BARNES (W.) et al. — Tumeurs du médiastin. Lewis'Pract. Surg. 1957, V, chap. 5, 45-132.
- BERTRAND (J.), ROIDOT (M.), LESTOQUOY, ISIDOR (P.). — Etude anatomoclinique comparée de deux cas de tumeur sympathique embryonnaire de l'enfant. Arch. Franc. Pédiatrie 1955, 12, n° 10, 1134-1138.
- BETTEX (M.) et KASER (H.). — Diagnostic and Pronostic value of determination of urinary output of vanillyl-mandelic acid in tumors of sumpathetic nervous system. Arch. Dis. Child., 1962, 37, 138-141.
- BOCQUET (L.). — Sympathomes embryonnaires. Actualités Pédiat., 1959, 1^{re} série, 227-240.
- BOCQUET (L.). — Les sympathomes embryonnaires chez l'enfant. Thèse Médecine, Paris, 1956, n° 850.
- BODIAN (M.). — Pédiatric. Clin. North Amer., 6 - 2 mai 1959, p. 449-472.
- BOLZE (O.). — Contribution à l'étude radiologique des sympathomes rétropéritonéaux chez l'enfant. Thèse Lyon 1956.
- BRETON (A.), CLAY (A.), GAUDIER (B.), DELACROIX (R.), PONTEC (C.), POINGT (O.). — Sympathome avec hypertension artérielle et troubles vasculaires associés à l'élimination urinaire d'amines pressives. Pédiatrie, T. XVIII, n° 4, 1963.
- BUFFONI (L.). — Un cas de neuroblastome congénital à évolution exceptionnellement bénigne. Minerva Péd., 1955, 7, n° 42, 1285-1292.
- CABANNE (E.), KUENTZ (M.), COUDERC (P.). — A propos du sympathome embryonnaire chez l'enfant (étude de 7 cas avec localisation rétro-péritonéale et médiastinale). Arch. Anat. Path. Paris, 1951, 9, 66-71.
- CAMÉRA (R.). — Difficolta diagnostiche in caso di metastasi scheletriche di neuroblastoma simpatico. Minerva ortopedica 1956, 7-1, 11-6.
- CATALANO (D.), ROMAGNOLI (A.), ROLANDO (D.). — L'importance diagnostique des altérations radiologiques du squelette dans le sympathoblastome (observation de 12 cas). Pédiatria, 1959, 67, n° 6, 1040-1053.
- CAULET (T.) et GUBBER (J.-P.). — Sympathoblastomes du nourrisson à évolution foudroyante (à propos d'un cas). Arch. Anat. Path. Paris 1961-9, 43-52.
- CAUSSADE (L.), NEIMANN (N.) et MAITRE. — Réflexion sur les sympathomes de l'enfance. Arch. Franç. Péd. 1951, T. 8, 765-770.
- CHAPTAL (J.), JEAN (R.), BONNET (H.), EMBERGER (J.-M.) et NAVARRO (M.). — Aspect hématologique des sympathoblastomes. Médecine Infantile, mai 1963, n° 5.
- CHAPTAL (J.), JEAN (R.), CRASTES DE PAULET (A.) et BONNET (H.). — Hyperexcrétion de cathécholamines et d'acide vanil mandélique dans deux cas de sympathoblastome. Pédiatrie. — T. XVIII, n° 4, 1963.
- CHARAGNE (H.). — Le neuroblastome. Relation de 10 cas et revue de la littérature. Amer. J. Surg., 1954, 87, n° 4, 545-551.
- CHEYEGAN (A.-A.). — A propos d'un cas de sympathome embryonnaire. Thèse Paris, 1955, n° 269.
- CHRISTIAENS (L.) et Coll. — Ostéose cancéreuse généralisée métastatique de sympathoblastome chez un enfant de 14 mois. Arch. Franç. de Pédiat., T. VIII, n° 8, 1951, p. 849.

* Nous n'y avons fait figurer que les articles que nous avons consultés.

- CHRISTIAENS (L.) et Coll. — Tumeur de Pepper chez un nouveau-né. *Pédiatrie*, T. XIII, n° 1, 1958, p. 102.
- CHRISTIAENS (L.), CORDIER (R.), DEHAENE (P.), BONTÉ (B.). — Forme fébrile prolongée d'un sympathoblastome embryonnaire à expression purement métastatique (type Hutchinson). *J. Radiol. Electrol* 1959, 40, n° 12, 785-787.
- DARGEON (H.-W.). — Problèmes de pronostic du neuroblastome. *Amer. J. Roentgeol*, 1960, 83, n° 3, 551-555.
- DELMOTE (M.), CLAY (A.). — Les sympathomes embryonnaires rétro-péritonéaux. *Sem. Hôp. Paris*, 1954, 30, n° 4, 207-213.
- DELMOTE (M.). — Les sympathomes embryonnaires rétro-péritonéaux. Thèse, Lille, 1953, n° 59.
- ÉLIACHAR (E.), CORONE (P.), HÉBERT (S.), WATCHI. — Sympathome embryonnaire. *Nourrisson*, 1955, 43, n° 3, 109-127.
- FONTAN (A.), VERGER (P.), LÉGER (H.), ESTRADE (G.). — Considérations sur les aspects cliniques des sympathomes embryonnaires de l'enfant. *Arch. Franç. Pédiat.*, 1959, 161, n° 6, 841.
- GALY (P.), TOURAINE (R.) et BRUNE (J.). — Les tumeurs du médiastin. *Cahiers Médicaux Lyonnais*, 1963.
- GIGLEUX (R.). — Contribution à l'étude des sympathomes de l'enfant. Thèse Strasbourg, 1954, n° 27.
- GIRAUD (J.-C.), BERNARD (R.), VINCENT (P.), GANGOUX. — Sympathome à symptomatologie hépatique chez un nourrisson de 45 jours. *Arch. Franç. Péd.* 1954, 11.7, 758-763.
- GOODALL (M.), STONE (C.). — Adrenaline and noradrenaline producing tumors of the adrenal medulla and sympathetic nerves. *Ann. Surg.*, 1960, 151, 391-398.
- GREENBERG (R.-F.), GARDNER (L.-I.). — Catecholamine metabolin in a functional neural tumor. *J. Clin. Invest.* 39, 1729, 1960.
- GROSS (R. E.), FARBER (S.), MARTIN (L. W.). — Neuroblastoma sympatheticum. A study and report of 217 cases. *Pediatrics*, 1959, 23, 1179-1191.
- GUILHOT (J.). — Sympathome sympathoblastique avec calcifications radiologiques. *Pédiatrie* 1957, 12, 6, 663-665.
- INGELRANS (P.), DELMOTE (Y.), BOUPART (B.). — Deux cas de tumeurs sympathiques du médiastin chez l'enfant. *Lille chirurgical* 1955, 10.3, 145-148.
- JAUDEL, VALOIS. — Au sujet des sympathomes embryonnaires. *J. Radiol. Electrol.*, 1959, 40, n° 11, 676-678.
- JEN-HUNG CHAO, NELSON (P.-A.), SCHMITZ (R.-L.), CHRISTIAN (J.-R.). — Survie après neuroblastome avec métastase étendue. *Am. J. Dis. Child.*, 1959, 97, n° 2, 223-227.
- KAPLAN (M.), GRUMBACH (R.), VESIN (P.). — Sur un aspect particulier du neuroblastome congénital. Le syndrome de dissémination métastatique massive dans le tissu cellulaire. *Presse Médicale*, 21 octobre 1963, 61, n° 67, 1350-1352.
- KASER (H.), VON STUDNITZ (W.). — Studies of catecholamine secretion by children with neural tumors. *Amer. J. Dis. Child.*, 102, 199, 1961.
- KINCAID (O.-W.), HODGSON (J.-R.), DOCKERTY (M.-B.). — Le neuroblastome radiologique et pathologique. *Amer. J. Roentgenol.* 1957, 78, n° 3, 420-436.
- KOESCHER (P.-H.), BURMEISTER (A.). — Contribution au diagnostic différentiel des neuroblastomes du système nerveux sympathique. *Msch. Kinderh.*, 1957, 105, 56-61.
- KOGUT (M.-D.) et KAPLAN (S. A.). — Manifestations générales des tumeurs neurogènes de l'enfant (sympathoblastomes). *The Journal of Ped.* mai 1962, 60, n° 5, 694-704.
- LANDOLT (R. F.). — Beitrage zur Hämatologie der malignen tumoren in Kindesalter. *Helvet. Paed. Acta.* 1, n° 5, 1946, p. 403.
- LENOIR (P.), SABOURAUD (O.), GOUFFAULT (J.), NOURY (S.), DANON (G.), MOREL (H.), PECKER (J.) et BOUREL (M.). — Sympathomes embryonnaires (à propos de 4 observations). *Sem. Hôp. Paris*, octobre 1963, n° 44, 2015-2029.

- MASON (G. A.). — Adrenaline secreting neuroblastoma in an infant. *Lancet*, 2, 322, 1957.
- MIGLIORI (V.). — Sue due casi di neuroblastoma. *Clinica Pediatrica*. 38, 3, 1956, 166-178.
- MIGLIORI (V.). — Contributo alla conoscenza del neuroblastoma infantile. *Chirurgia degli organi di Movimento*. 43, 4, 1956, 279-288.
- MOENNER (Y.). — Contribution des sympathoblastomes. Thèse Rennes, 1962, n° 224.
- MONNET (M.-P.). — Les sympathomes embryonnaires chez l'enfant (à propos de 3 observations). *Lyon Méd.*, 1955, 194, n° 28 ; 25-44.
- MORETTI (E.). — Considération sur un cas de sympathicoblastome. *Minerva Méd.* 1960, n° 81, 3177-3181.
- MYRON et HARKAVY. — *Arch. Pédiat.*, 1951, 68, p. 473.
- OBERKIRCHER (O.-J.), STAUBITZ (W.-J.), PARMENTIER (F.-J.). — Une étude clinique du neuroblastome. *J. Pédiatrie* 1953 — 43, n° 2, 177-189.
- PINEY (A.), MALLARME (J.), ROSS (M.-S.), KIPPER (M.), BERNARD (J.). — Neuroblastome sympathique ostéo-métastatique du type Hutchinson. Diagnostic différentiel avec les hémoblastoses malignes. *Sang*, 1951, T. 22, n° 3, 169-179.
- RACHAIL-ARNOUX (M.). — Contribution à l'étude des sympathomes embryonnaires chez l'enfant. Thèse Lyon 1960, n° 109.
- RAMIOUL (H.), CRIEMER (R.), THOMAS (A.), DREZE (Ch.). — Les tumeurs d'origine sympathique. Relation et discussion de trois observations. *Acta. Chir. Belg.* 1960, 59, n° 3, 241-251.
- RIND (H.). — Sympathogoniom und sympathoblastom in phase contrast gewebssil. *Zeitschrift für die Gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete*. 1956, II, II, 543-546.
- ROGET (J.), BEAUDOING (A.), COUDERC (P.), GRUNWALD (D.). — Les tumeurs sympathiques de l'enfant. (A propos de 6 cas de sympathome de l'enfant). *J. Méd.* Lyon, 1959, 40, n° 951, 717-728.
- ROVINSKY (J.). — Considérations cliniques sur un cas de tumeur intra-thoracique. *Arch. Fr. Péd.* 1956, 13, 915.
- SACREZ (R.), JUIF (J.-G.), LÉGAL (Y.), WITZ (J.-P.), SIAT (C.) et CARLIER (G.). — Sympathoblastome et hypertension artérielle (à propos d'une observation). *Ann. de Pédiatrie*, 2 octobre 1963, n° 43/10, 1978-1985.
- SANSONNE (G.), BUFFONI (L.). — Neuroblastoma simpatico dell'infanzia. *Minerva Pediatrica* 1957, 9, 43, 1181-1237.
- SCHEYE (H. W.). — Métastatic neurocytoma of the liver ; report of a case in a 16 month-old child. *Maryland State Medical* 1957, 6, 5, 276-277.
- SCHWEISGUTH (O.), BINET (J.-P.) et CHAPUIS (Y.). — Les tumeurs médiastinales de l'enfant. *Méd. Infantile*, août-septembre 1960, n° 7.
- SCHWEISGUTH (O.), MATHEY (J.), RENAULT (P.), BINET (J.). — Tumeurs nerveuses du thorax chez l'enfant. *Ann. de Pédiatrie*, 24 octobre 1959, T. 35, n° 40-10, 450-460.
- SEROR (J.), MEGROZ (A.), DOUBLET (J.-P.). — A propos d'un cas de tumeur nerveuse chez l'enfant. *Afrique Franç. Chir.* 1957, 15, 5, 486-492.
- SMITH (R. A.), WHITEHEAD (T. P.), MORRIS (L.), WILLIAMS (H. P.). — Functionally active intra-thoracic neuroblastoma. *Arch. Dis. Child.* 36, 82, 1961.
- TERNON (Y.). — Les sympathomes. *Revue du Praticien*, 21 septembre 1962, T. XII, n° 24, 2606-2615.
- VERGER, VÉRIN, PÉRY, LAGARDE. — Sympathoblastome abdominal avec calcifications radiologiques. *Arch. Franç. Péd.* 1954, 11, 444-445.
- VOORHESS (M. L.), GARDNER (L. I.). — Studies of catecholamine excretion by children with neural tumors. *J. clin. Endoc. Metab.* 22, 126, 1962.
- VOORHESS (M. L.), GARDNER (L. I.). — The value of serial catecholamine determinations in children with neuroblastoma. Report of a case. *Pediatrics*, 30, 241, 1962.
- WEISS (A. G.), SACREZ (R.), VOGEL (R.), BURGHARD (G.). — A propos de deux cas de tumeurs malignes du médiastin chez le nourrisson. *Arch. Franç. Péd.* 1957, 14, I, 89-97.
- WILLIAMS (C.-M.) et GREER (M.). — Le diagnostic biologique des tumeurs sympathiques. *J. A. M. A.* 1963, 183, n° 10, 836-840.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	15
CHAPITRE PREMIER (Observations)	17
CHAPITRE II. — Etude clinique.	
I. — Généralités	53
A. — Classification	53
B. — Rappel embryologique	54
II. — Fréquence et localisations	55
III. — Rappel clinique	57
A. — Les premières manifestations cliniques	57
B. — Les données de l'examen clinique et radiologique	60
CHAPITRE III. — Le syndrome biologique	
I. — L'hyperélimination urinaire d'amines pressives.	71
II. — Les modifications du sang périphérique	73
III. — L'envahissement médullaire sympathoblastique.	75
IV. — Les autres données cytologiques	86
V. — Les données anatomo-pathologiques	87
CHAPITRE IV. — Pronostic et traitement.	
I. — Les éléments du pronostic	94
II. — Les moyens thérapeutiques	95
III. — Les indications thérapeutiques	96
CONCLUSIONS	97
BIBLIOGRAPHIE	99

